UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 15

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE DE L'ENFANT

A propos de deux observations

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 16 Janvier 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude DESEBBE
né le 18 Mai 1946
à CHAMBÉRY (Savoie)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554226_0001

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N°

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE DE L'ENFANT

A propos de deux observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 16 Janvier 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude DESEBBE

né le 18 Mai 1946

à CHAMBÉRY (Savoie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I -
UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
MEDECINE LYON-NORD
8, avenue Rockefeller 69373
LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN

Premier Vice-Président : Professeur R. TOURAINE
Deuxième Vice-Président : M.P. PONCET
Troisième Vice-Président : M.C. BADOR

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - Grange Blanche : Directeur : Professeur D.GERMAIN
Alexis Carrel : Directeur : Professeur C.GIROD
Sud-Ouest : Directeur : Professeur J.ROBERT
Lyon-Nord : Directeur : Professeur GARIN J.P.
Directeur honoraire :
Professeur A.BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON A.-
(Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur M. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur G. MAURY

PHYSIQUE : Directeur : Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I -
UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
MEDECINE LYON-NORD
8, avenue Rockefeller 69373
LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN

Premier Vice-Président : Professeur S. TOURAINE
Deuxième Vice-Président : M.P. PONCET
Troisième Vice-Président : M.C. BADOR

Secrétaire Général : M. RAEBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - Grange Blanche : Directeur : Professeur D.GERMAIN
Alexis Carrel : Directeur : Professeur C.GIROD
Sud-Ouest : Directeur : Professeur [illegible]
Lyon-Nord : Directeur : Professeur GARIN J.P.
Directeur honoraire :
Professeur A.BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON A.-
(Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur M. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur H. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du Conseil de l'U.E.P. : Professeur H. GUILLET
Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur G. [illegible]

PHYSIQUE : Directeur : Professeur S. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur M. FONTANGES R.
(Maître de Conférences Agrégé)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° I :
Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAITE DE TECHNOLOGIE n° 2 :
Directeur : J. GALLET
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur BIGAY J.H.

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur SARAZIN A.

MECANIQUE : Professeur : Professeur MATHIEU J.

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MES ENFANTS,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA FAMILLE,

A MA BELLE-FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur MONNET
Président de Thèse

Monsieur le Professeur FREYCON

Monsieur le Professeur Agrégé HERMIER

Monsieur le Professeur Agrégé DAVID

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratidude pour leur enseignement de la pédiatrie.

Monsieur le Professeur MALLEIN

A Messieurs BOUCHERAT et GODDON

Leur aide m'a été très précieuse et leur expérience bénéfique.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur BERTOYE
Monsieur le Docteur POMMATAU
Monsieur le Professeur BEL
Monsieur le Professeur MONNET
Monsieur le Professeur GARDE

INTERNAT

Monsieur le Docteur JOSSERAND
Monsieur le Professeur FREYCON
Monsieur le Professeur MONNET
Monsieur le Professeur GILLY
Monsieur le Professeur JEUNE
Monsieur le Professeur FRANCOIS

A B R E V I A T I O N S

P.A.I.	Porphyrie aiguë intermittente
P.V.	Porphyrie variegata
P.M.	Porphyrie mixte
P.C.T.	Porphyrie cutanée tardive
C.P.H.	Coproporphyrie héréditaire
AAL	Acide δ aminolévulinique
PBG	Porphobilinogène
UPG	Uroporphyrinogène
CPG	Coproporphyrinogène
PPG	Protoporphyrinogène
AAL-S	Acide δ aminolévulinique synthétase
UPG-I-S	Uroporphyrinogène-I-synthétase
Urop.	Uroporphyrine
Coprop.	Coproporphyrine
G.R.	Globules rouges
Fibro.	Fibroblastes
S.H.I.ADH	Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH
V.A.	Ventilation assistée
A.G.	Anesthésie générale
ob.	Observation
AAL-D	Acide δ aminolévulinique déshydratase

INTRODUCTION ET DEFINITION

Les porphyries constituent un groupe de maladies métaboliques pour la plupart héréditaires, dues vraisemblablement à un déficit enzymatique spécifique de chacune dans la voie de synthèse des porphyrines. Ce déficit n'a été démontré que dans la porphyrie érythropoïétique de GUNTHER (I84), la protoporphyrie érythropoïétique (246) et la porphyrie aiguë intermittente (204).

Ces affections qui concernent l'ensemble des spécialités médicales en raison de la grande variété des manifestations cliniques et du danger à les méconnaître, intéressent particulièrement le biochimiste puisque seuls les examens de laboratoire permettent de les reconnaître et de les classer avec certitude, et le généticien pour lequel elles constituent un modèle de dysrégulation enzymatique d'origine génétique et une affection où le dépistage familial est primordial.

Si le pédiatre est plus familiarisé avec les porphyries érythropoïétiques, c'est en raison de la rareté chez l'enfant des porphyries hépatiques et en particulier de la porphyrie aiguë intermittente (P.A.I.). Cette rareté est reconnue par tous, notamment à la suite des travaux de WALDENSTROM (2I9) qui, sur 2I9 cas de P.A.I. ne trouve que 5 enfants. Nous en avons observé 2 cas. A cette occasion et à propos de 47 cas pédiatriques publiés dans la littérature, nous nous proposons d'étudier la P.A.I. chez l'enfant en la comparant avec les principales statistiques de l'adulte (2I9-202-75).

P L A N

CHAPITRE I - HISTORIQUE
CHAPITRE II - BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES ET REGULATION
CHAPITRE III - CLASSIFICATION DES PORPHYRINES, RAPPEL CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
CHAPITRE IV - OBSERVATIONS PERSONNELLES ET COMMENTAIRES
CHAPITRE V - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE
CHAPITRE VI - FACTEURS ETIOLOGIQUES
CHAPITRE VII - ETUDE CLINIQUE
- prodromes
- tableau clinique
CHAPITRE VIII - ETUDE BIOCHIMIQUE ET ENZYMOLOGIQUE
- les anomalies du métabolisme des porphyrines
- les anomalies biologiques en dehors des porphyrines
CHAPITRE IX - EVOLUTION, PRONOSTIC ET TRAITEMENT
CHAPITRE X - DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL
CHAPITRE XI - PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE
- mécanisme des signes biologiques
- mécanisme d'action des drogues
- pathogénie des symptomes
CONCLUSION

CHAPITRE I

HISTORIQUE

On peut distinguer 4 étapes dans la connaissance de la porphyrie aiguë intermittente (P.A.I.)

I - ETAPE CLINIQUE -

En I889, STOKVIS décrit dans les urines foncées d'un malade qui a absorbé du Sulfonal+, un pigment correspondant à l'hématoporphyrine. C'est la première observation de porphyrie d'origine toxique ou révélée par l'intoxication. L'hématoporphyrine avait été décrite en I867 par TUDICHUM et en I87I par HOPPE-SEYLER.

En I890, RANKING et PARDINGTON décrivent 2 malades présentant des douleurs abdominales, des troubles nerveux et des urines rouges contenant un pigment proche de l'hématoporphyrine.

En I907, MONRO (I52) rapporte ce qui semble être le premier cas de P.A.I. chez l'enfant.

En I9I2, BARKER et ESTES (I34) décrivent le premier cas familial de porphyrie aiguë associant dilatation gastroduodénale, convulsions, polynévrite et hématoporphyrinurie.

En I926, ROTHMAN (I85), puis FORD (63) en I933 et MAGGIORE en I934 (I30) décrivent 3 cas chez l'enfant.

En I937, WALDENSTROM (2I8) réunit dans sa thèse I50 cas de P.A.I. Il précise les signes cliniques et leur fréquence. Il met en évidence l'origine génétique de la maladie et son mode de transmission et découvre dans les urines des sujets atteints l'uroporphyrine III et le porphobilinogène.

C'est à partir de I950 que les observations de P.A.I. chez l'enfant se multiplient dans la littérature.

II - ETAPE BIOCHIMIQUE -

A la suite de WALDENSTROM, DOBRINER et MALANGEAU (I937-I939), reprenant la technique de FISHER, mettent au point le dosage fluorométrique des porphyrines urinaires amélioré par RIMINGTON (I950).

Le test qualitatif de Watson et Schwartz (222), réaction colorée du porphobilinogène (P B G) avec la réactif d'Ehrlich apparaît en I94I. Ce test devient par la suite quantitatif (223).

En I956, MAUZERALL et GRANICK mettent au point le dosage du P.B.G et de l'acide δ aminolévulinique (A A L) par séparation sélective.

A partir de I95I avec CHU, KEHL et STICH apparaissent les techniques de dosage et de séparation des porphyrines urinaires par chromatographie. Les techniques se multiplient et s'affinent par la suite.

III - ETAPE ENZYMATIQUE -

En I963, GRANICK et URATA mettent en évidence l'élévation de l'activité de l'acide δ aminolévulinique synthétase (A.A L -S) dans le foie du rat rendu porphyrique. Ce dosage est pratiqué par la suite sur fragment hépatique humain: TSCHUDY (I965) (2I3), NAKAO (I966) (I6I). L'élévation de l'activité de l'A A L -S au cours de la P.A.I. sera considérée comme la "lésion" enzymatique primitive jusqu'en I970.

En I970, STRAND et Coll (204) démontrent que l'activité de l'uroporphyrinogène I synthétase (U P G -I-S) dans le foie d'individus porphyriques est abaissée. Cette équipe et d'autres (I3I-I48-I88-I89-2I5) ultérieurement, mesurent l'activité de cette enzyme dans les globules rouges, les cultures de fibroblastes cutanés et de cellules amniotiques.

En I973, KAPPAS (3I-I00) met en évidence un déficit en stéroïde Δ 4 - 5 β réductase au cours de la P.A.I. et permet d'expliquer le rôle inducteur des stéroïdes.

IV - ETAPE PATHOGENIQUE ET THERAPEUTIQUE -

Les porphyries expérimentales réalisées chez l'animal à l'aide de différentes drogues (allylisopropylacétamide, dicarbétoxydihydrocollidine, griséofulvine, hexachlorobenzène), les études sur culture cellulaire embryonnaire (8I-82) et les accidents thérapeutiques in vivo, ont permis de mettre en évidence l'action porphyrinogène de très nombreux produits.

Les porphyries expérimentales ont également permis de mettre en évidence l'action inhibitrice, sur l'excès de production de porphyrines, de certains produits comme l'AMP (67), le glucose (2II) et l'hème (226). Ils ont été par la suite utilisés comme thérapeutiques des accès aigus de P.A.I.

CHAPITRE II

BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES ET SA REGULATION

(28,30,66,I35,I38)
figure I

I - LES ETAPES DE LA BIOSYNTHESE -

A/- Biosynthèse de l'acide α amino-lévulinique

I) Synthèse -

L'A A L se forme à partir de la glycine et de l'acide succinique activée sous forme de succinyl CoA avec, comme intermédiaire, l'acide α amino β ceto adipique.

L'enzyme est l'acide α amino-lévulinique synthétase (A A L -S). C'est une enzyme strictement mitochondriale qui a comme cofacteur le phosphate de pyridoxal (vitamine B6). Son activité a été évaluée selon les auteurs de I5 à 29 μmoles par gramme de tissu hépatique chez l'homme. Ce n'est pas une enzyme très spécifique puisqu'elle intervient dans la combinaison de la glycine avec divers acides cétoniques pour former des aminocétones. GRANICK et URATA ainsi que MARVER (I35) ont montré que l'A A L -S était une enzyme adaptative, c'est-à-dire que son activité augmente lorsque la porphyrinogénèse augmente, et de manière parallèle à la quantité de porphyrines formées. Cette augmentation d'activité est attribuée à une néoformation enzymatique. C'est ainsi la seule enzyme limitative de la production des porphyrines.

Le succinyl CoA dérive soit directement de l'acide succinique sous l'action de la succinyl CoA synthétase, soit de l' α cétoglutarate sous l'action de l'acide α cétoglutarique déshydrogénase. L'intégrité du cycle de Krebs est donc nécessaire.

La nécessité du phosphate de pyridoxal a été prouvée et son importance est objectivée par les faits suivants:

Au cours de la P.A.I. la carence en vitamine B6 provoque une diminution de l'excrétion de l'A A L et du P B G et la charge en B6 provoque leur augmentation sans apparition des symptomes (56).

Chez l'animal carencé en B6, la synthèse de l'hème à partir de la glycine marquée est diminuée. Elle se corrige avec la B6.

In vitro, la synthèse de l'A A L est des porphyrines est diminuée par des inhibiteurs de la B6 (L-pénicillamine par exemple) et elle est accrue par l'adjonction de B6.

Autres facteurs intervenant dans la synthèse de l'AAL : des activateurs dont l'A.T.P., des inhibiteurs dont l'A.D.P., le fer ferreux et le glucose (effet glucose de Tschudy 2II-2I4).

2) Le devenir de l'A.A.L.-

L'A A L est, soit utilisé pour la synthèse des porphyrines, soit se transforme en cétoglutaraldehyde par désamination. Ce composé se transforme soit en acide cétoglutarique, soit retourne au cycle de Krebs en donnant l'acide succinique. C'est le cycle succinate-glycocolle de Schemin (figure n° 2).

B/- Biosynthèse du porphobilinogène

Deux molécules d'A A L se combinent pour former une molécule de P B G sous l'action de l'A A L -déshydrase, enzyme soluble extra-mitochondriale, fortement inhibée par le plomb et les chélateurs, tels que l'E.D.T.A. et le B.A.L.

C/- Biosynthèse des uroporphyrinogènes et des coproporphyrinogènes -

I) Synthèse -

Quatre molécules de P B G s'unissent bout à bout pour former l'uroporphyrinogène. On sait que la protoporphyrine, terme de la synthèse des porphyrines avant la formation de l'hème, est une porphyrine du type III au niveau de l'hémoglobine et des autres hémoprotéines. En outre, il n'existe pas dans la nature d'hémoprotéines formées à partir de l'isomère I. Or, si quatre molécules de P B G s'associent elles forment l'isomère I qui n'a pas d'intérêt. Un système enzymatique est donc nécessaire

pour obtenir l'isomère III.

Le système enzymatique comprend deux enzymes de la phase cytoplasmique liquide:

- l'U P G -I-synthétase autrefois appelé P B G désaminase, thermostable qui détache les groupements aminés du P B G pour former un composé intermédiaire de type polypyrrylméthane. Lorsqu'elle agit seule cette enzyme transforme le P.B G en U P G -I.

- l'U P G -III-cosynthétase autrefois appelé U P G isomérase, thermolabile qui en présence de P B G et d'U P G -I synthétase produit l'U P G -III et non lorsque le P B.G ou l'U P G -I est utilisé seul comme substrat. L'U P G -III-cosynthétase agirait sur le composé di ou tri-pyrryl méthane, par adjonction d'une quatrième molécule de P.B G et non par isomérisation, puis par cyclisation.

2) Métabolisme des uroporphobilinogènes -

Deux voies métaboliques simultanées:

- l'oxydation de l'U P G-I ou III en uroporphyrine I ou III se fait par paliers avec formation intermédiaire de porphométhène et porphodiméthène. La réaction est catalysée in vivo par une oxydase thermolabile. Cette réaction est de peu d'importance en raison de la faible quantité normalement éliminée d'U P G -III dans les urines. Elle est irréversible.

- la décarboxylation est par contre primordiale. Elle se fait par une U P G décarboxylase très spécifique des U P G -I et III. Si cette enzyme soluble peut réagir avec l'U P G -I pour former du coproporphyrinogène-I (C P G -I), elle forme essentiellement du C P G -III à partir de l'U P G III.

Cette décarboxylation se fait par étapes au cours desquelles se forment des composés à 7,6 et 5 groupements carboxyliques, les U P G étant à 8 carboxyl et les C P G à 4 carboxyl. Ces composés hepta, hexa et penta carboxyliques ont une grande importance pour caractériser les porphyries humaines.

D/- Biosynthèse de la protoporphyrine -

Le C.P G-I n'a pas d'intérêt pour la biosynthèse de l'hème. Il est oxydé en coproporphyrine I non utilisable par la cellule.

Le C P G -III donne naissance au protoporphyrinogène (P P G) par oxydation-décarboxylation. Le C P G oxydase ou C P G oxydative-décarboxylase est mitochondriale et nécessite la présence d'O^2. Elle est inactive sur le C P G -I, ce qui explique que le protophorine ne soit que du type III. Elle existe à un taux élevé dans les tissus où le turnover de l'hème est élevé, la moelle osseuse par exemple.

Au cours de cette double réaction il se forme un porphyrinogène intermédiaire à trois carboxyles que l'on peut retrouver dans les urines de porphyries.

Le P B G est ensuite oxydé en protoporphyrine par oxydation. L'enzyme est mitochondriale.

E/- Biosynthèse de l'hème -

L'hème ou protohème est constituée par l'association de protoporphyrine et de fer uniquement ferreux.

L'incorporation du Fe^{++} se fait sur la protoporphyrine formée uniquement et sous l'action de la ferro-protoporphyrine chélatase mitochondriale, strictement anaerobie, inactivée par le plomb. Cette enzyme n'est pas très spécifique, ni du métal (elle peut chélater d'autres métaux réduits), ni de la protoporphyrine (elle peut utiliser d'autres porphyrines dicarboxyliques).

II - LES MECANISMES DE CONTROLE DE LA BIOSYNTHESE DE L'HEME -

Alors que l'organisme produit de grandes quantités d'hème, les déchets ou intermédiaires métaboliques ne sont qu'à l'état de trace au niveau des tissus, des humeurs et des excrétats. La régulation de la biosynthèse de l'hème est donc efficace.

I) L'inhibition de l'A A L -S par feed back négatif

C'est SCHEMIN qui a montré in vitro que l'adjonction en excès d'A A L pouvait inhiber partiellement l'A A L -S, mais les taux nécessaires sont très nettement supérieurs à ceux trouvés in vivo.

C'est pourquoi on attache le rôle inhibiteur principal en retour à d'autres produits terminaux de la synthèse porphyrines, hème, hémoprotéines dont l'hèmine. Leur rôle inhibiteur sur l'A A L -S a été démontré in vitro et in vivo. Il s'agit d'une inhibition de l'activité enzymatique et de la néoformation de l'enzyme. L'hémine inhibe également l'A A L -désydrase mais à un degré moindre.

2) L'inhibition de l'A A L -S par répression

C'est la modalité universelle de régulation quantitative de la synthèse des protéines et des enzymes.

L'A A L.-S voit son activité freinée en permanence par un répresseur synthétisé à partir du gène dit régulateur. Ce répresseur est constitué par un aporépresseur (protéine) et d'un corépresseur qui serait l'hème d'après GRANICK. Ce répresseur à l'état physiologique freine le gène opérateur dont dépend la transcription par le m A R N Pour l'A A L -désydrase, l'hème jouerait aussi le rôle ce corépresseur si bien que cette enzyme interviendrait aussi dans la régulation.

Au cours des porphyries expérimentales, l'activité de l'A.A.L -S hépatique est très augmentée. On peut expliquer cela par un effet compétitif du toxique porphyrinogène vis-à-vis de l'hème sur l'aporépresseur. De ce fait l'inhibition de l'activité de l'A A L -S serait levée. Cette activité accrue de l'A A L -S correspond à une néoformation enzymatique car elle n'apparaît pas en présence de substances inhibant la biosynthèse des protéines (actinomycine, puromycine). C'est par ce mécanisme de compétition avec l'hème au niveau de l'aporépresseur qu'agiraient les drogues porphyrinogènes connues chez l'animal et chez l'homme. L'action porphyrinogène des drogues est partiellement inhibée par l'adjonction d'hème.

3) Les facteurs intervenant avant la formation de l'A A.L. -

Nous citerons les travaux de LABBE et de GAJDOS.

a) - LABBE (II4) montre chez l'animal que les agents porphyrinogènes inhibent l'oxydation terminale de la chaîne respiratoire. En effet, il se produit au niveau du foie une accumulation de N.A.D.H. et une baisse de l'A.T.P. L'augmentation de N.A.D.H. entraîne une stimulation de la fumarate réductase dont il est le cofacteur avec production accrue de fumarate réduit. Celui-ci entraîne un excès d'acide succinique, d'où une augmentation d'activité de la succinyl CoA synthètase qui serait une enzyme adaptative. Celle-ci précède dans le temps l'augmentation d'activité de l'A.A.L.-S. Elle est due à une néoformation enzymatique car elle est inhibée par la puromycine.

b) - GAJDOS (66) montre chez l'animal que l'A.T.P. à doses élevées diminue la porphyrinogénèse. Cet effet inhibiteur intervient avant l'action de l'A A L.-S. Ce mécanisme lui permet d'expliquer l'effet glucose par fourniture d'A.T.P. (67-68). L'A.M.P. a un effet inhibiteur beaucoup plus faible et beaucoup plus retardé. Cet effet s'opère probablement par une substance protéique, voire enzymatique. L'A.T.P. agit par ailleurs en favorisant l'utilisation du glycocolle par d'autres métaboliques, notamment pour la synthèse des lipides. (GAJDOS). Chez l'homme, comme chez l'animal, GADJOS établit une corrélation négative statistiquement significative entre la concentration hépatique d'A.T.P. et la teneur du foie en porphyrines. L'abaissement de l'A.T.P. précède l'accumulation de porphyrines. Par contre, il démontre qu'il n'y a pas de corrélation négative significative entre la teneur hépatique en A.T.P. et celle en N.A.D.H. L'accumulation de N.A.D.H. n'est donc pas la cause de l'effondrement de l'A.T.P.

Figure I

BIOSYNTHSE DES PORPHYRINES

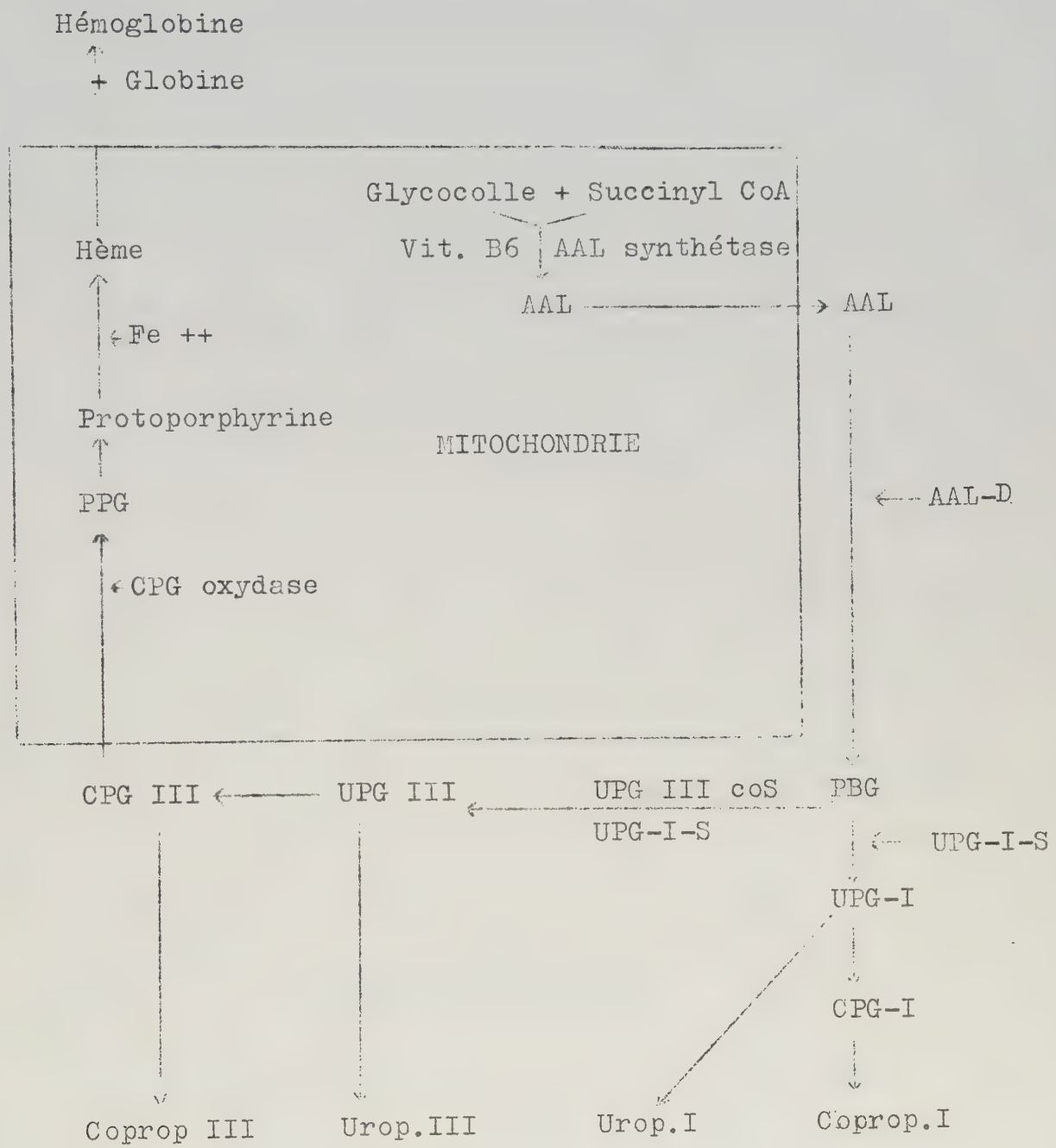
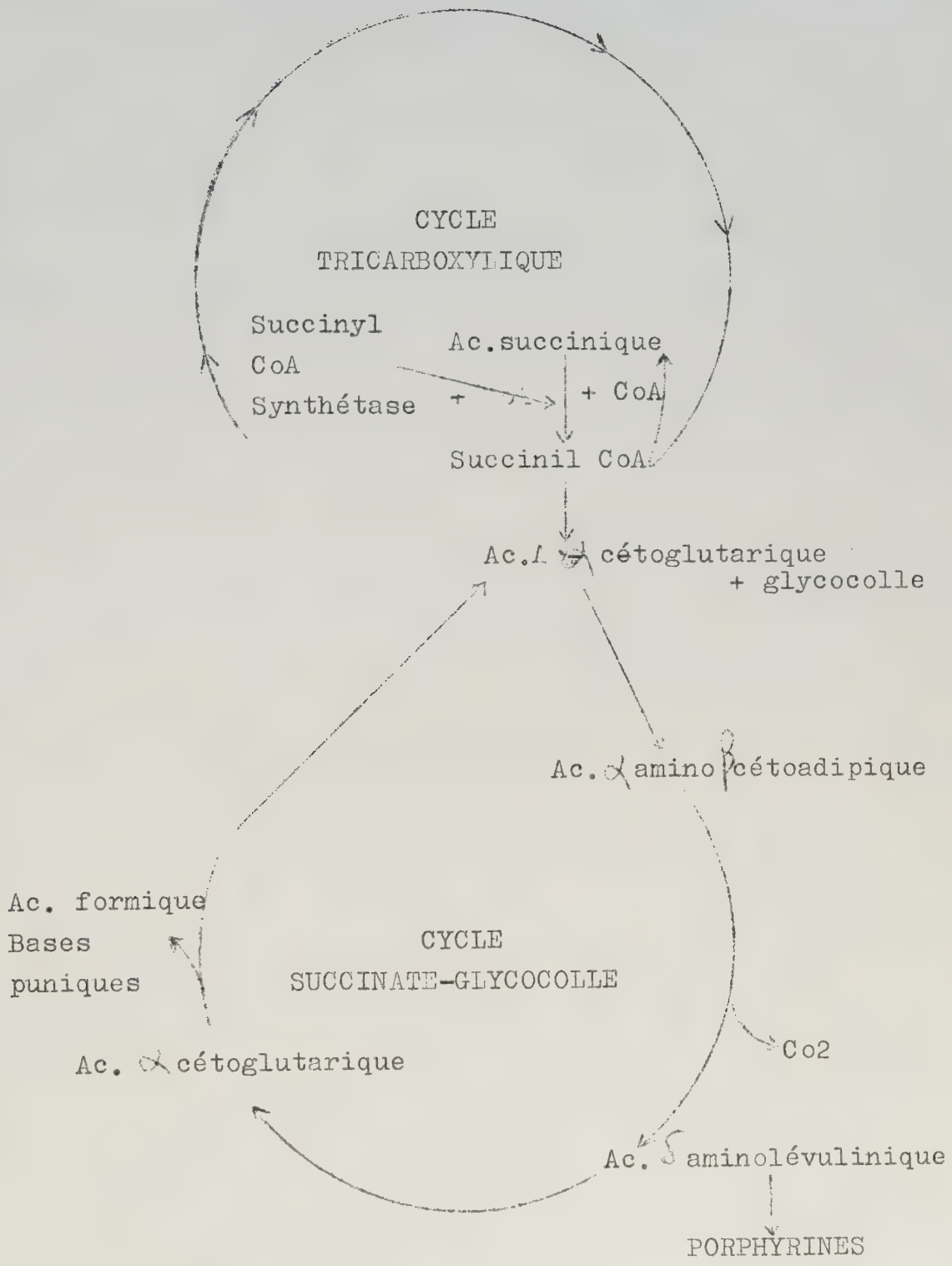


Figure 2


CYCLE
TRICARBOXYLIQUE
Succinyl
CoA
Synthétase
+
Ac.succinique
+ CoA
Succinil CoA
Ac. α cétoglutarique
+ glycocolle
Ac. α amino β cétoadipique
Ac. formique
Bases
puniques
CYCLE
SUCCINATE-GLYCOCOLLE
Co2
Ac. α cétoglutarique
Ac. δ aminolévulinique
PORPHYRINES

CHAPITRE III

CLASSIFICATION DES PORPHYRINES
RAPPEL CLINIQUE & BIOLOGIQUE

I - CLASSIFICATION -

Chaque type de porphyrie se caractérise par sa transmission héréditaire, son tableau clinique, son profil biochimique et sa pathogénie. En attendant de prouver pour chacune une origine enzymatique distincte et spécifique, la classification actuellement la plus souvent admise est celle de GAJDOS, basée sur le lieu de formation excessive des porphyrines c'est-à-dire la moelle osseuse ou le foie:

I) Porphyries érythropoïétiques

a) - porphyrie érythropoïétique congénitale ou maladie de GUNTHER.
b) - protoporphyrie érythropoïétique.
c) - coproporphyrie érythropoïétique.

2) Porphyries hépatiques

a) - P.A.I.
b) - porphyrie cutanée tardive (P.C.T.)
c) - porphyrie mixte ou variegata (P.M. ou P.V.)

Cette classification pratique n'est pas parfaite car les formes intermédiaires existent. SCHOLNICK, MARVER et SCHMID (I94) ont mis en évidence en I97I que la protoporphyrie érythropoïétique est en réalité mixte, hépatique et érythropoïétique. Ils proposent une nouvelle classification avec un troisième grand groupe constitué par la protoporphyrie érythropoïétique. On connaît d'autre part des exemples de porphyries cutanées avec moelle riche en porphyrines et l'existence dans une même famille de porphyries hépatiques et érythropoïétiques (28).

II - RAPPEL SEMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE DES PORPHYRIES

A/- PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES -

I) Porphyrie érythropoïétique congénitale de GUNTHER

a) - Clinique

Maladie très rare (environ I% des porphyrinopathies). C'est une maladie autosomique récessive qui débute dès la première enfance. Elle se caractérise essentiellement par des urines rouges et, au niveau des parties découvertes, par des éruptions érythémato bulleuses devenant rapidement nécrosantes et mutilantes. Il peut s'associer une pigmentation cutanée, une hypertrichose, une érythrodontie et une splénomégalie avec poussées d'hémolyse. Le liquide des bulles, les dents et la moelle osseuse ont une fluorescence rouge en U.V. Il n'existe par contre jamais de signes abbominaux ni neurologiques. La maladie évolue par poussées à recrudescence estivale. Le sujet meurt jeune en général.

b) - Biochimie

C'est la forme où l'élimination des porphyrines urinaires est la plus massive, essentiellement de l'uroporphyrine I. Les coproporphyrines sont élevées mais à un taux moindre et il s'agit surtout de l'isomère I. L'A A L et le P B G sont à des taux normaux. Les fécès contiennent des quantités importantes de coproporphyrines surtout du type I.

c) - L'origine du trouble métabolique

LEVIN et Coll (I84) ont montré que l'U P G-III-cosynthétase était nettement abaissée dans les érythrocytes de cinq sujets atteints de la maladie de GUNTHER.

2) Coproporphyrie érythropoïétique héréditaire

Maladie extrêmement rare, elle se caractérise par un urticaire solaire. Elle est autosomique dominante à pénétrance variable. Les urines et les selles ont un taux normal en précurseurs et en porphyrines. Par contre les globules rouges fluorescents en UV ont un taux anormalement élevé en coproporphyrine III.

B/- PORPHYRIES HEPATIQUES-

I) La porphyrie aiguë intermittente fera l'objet de cette thèse et sera développée ultérieurement.

2) La porphyrie cutanée tardive (P.C.T.).

a) - Clinique

C'est une affection relativement fréquente qui apparaît de préférence surtout chez l'homme (80%) entre 40 et 70 ans. Elle a été signalée chez l'enfant. Elle évolue par poussées avec urines rouges, des éruptions bulleuses au niveau des zones découvertes, accompagnées de macules atrophiques, des microkystes, une pigmentation surtout temporomalaire et une hypertrichose. On ne note jamais de crise abdominale, ni tableau neurologique ou psychique, mais une atteinte hépatique dont dépend le pronostic.

L'origine acquise de cette affection est certaine dans les cas observés par milliers en Turquie et notamment chez l'enfant à la suite d'une intoxication collective par l'hexachlorobenzène. On ne retrouve pas dans les autres formes de façon évidente un caractère familial, mais pour PERROT (et GAJDOS (66) le facteur acquis (éthylisme, jeûne, barbituriques, oestroprogestatifs, griseofulvine, hexachlorobenzène) ne fait que révéler un facteur génétique.

b) - Biochimie

I - En poussée

- Les urines: l'A A L et le P B G sont toujours absents. La chromatographie des urines met en évidence des porphyrines à 7 carboxyl qui représentent 80% des porphyrines urinaires et qui sont pathognomoniques de l'affection. L'uroporphyrine I et III est augmentée de façon intermittente.

Les fécès: l'uro, la copro et la protoporphyrine sont normales ou modérément élevées. La coproporphyrine prédomine sur la protoporphyrine et la somme copro + proto est inférieure à 500 µg par gr. de selles sèches.

2 - En rémission

Les urines et les fécès ont des taux de porphyrines normaux, ce qui la différencie de la porphyrie mixte et de la maladie de GUNTHER.

c) - Origineddu trouble métabolique

Un déficit enzymatique n'a pas été mis en évidence jusqu'ici. SHANLEY (I95) émet l'hypothèse d'un déficit en U P G décarboxylase.

3) Porphyria variegata (P.V.) ou porphyrie mixte, ou porphyrie sud-africaine, ou protocoproporphyrie héréditaire (72).

a) - Clinique

Cette maladie autosomique dominante est rare en dehors de l'Afrique du Sud. Elle est exceptionnelle chez l'enfant: deux cas trouvés dans la littérature par GERVEZ (72).

La maladie associe des accès aigus tout à fait comparables à ceux de la P.A.I. et des épisodes cutanés rappelant la porphyrie cutanée tardive. Les signes cutanés apparaissent parfois après les accès aigus qui sont moins fréquents. L'ordre d'apparition est en fait irrégulier et imprévisible. Ils sont déclenchés par les mêmes facteurs que ceux de la P.A.I. t de la P.C.T.

b) - Biochimie

Les examens doivent être répétés dans le temps à diverses périodes de l'évolution. Ils seront envisagés lors de l'étude du diagnostic différentiel de la P.A.I.

c) - Nature du trouble

Aucun déficit enzymatique propre à la P.V. n'a été démontré. PIMSTONE (I73) étudiant au cours de la P.V. humaine la ferrochélatase musculaire dont le déficit peut être suspecté en raison de l'excès de protoporphyrie, trouve une activité normale mais ce n'est peut-être pas vrai du niveau du foie.

4) Coproporphyrie héréditaire (C.P.H.)

a) - Clinique

Dominante autosomique rare, elle est le plus souvent asymptomatique mais peuvent survenir des crises aiguës abdominales, psychiques et neurologiques et des accidents cutanés de photo-sensibilisation en relation avec une prise médicamenteuse. Elle est bénigne car les accès aigus sont moins graves

que dans la P.A.I., cependant les troubles mentaux constituent la complication la plus sérieuse.

b) - Biochimie

- les urines: au cours des accès aigus elles sont riches en coproporphyrine III, tandis que l'uroporphyrine et les précurseurs sont normaux ou peu augmentés.

- les fécès: forte élimination de coproporphyrine III.

c) - L'origine du trouble métabolique

Le déficit enzymatique primitif n'est pas prouvé. Il siège probablement au niveau de la C P G oxydative-décarboxylase.

C/- PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE -
ou protoporphyrie érythrohépatique,
que nous classerons à part en raison de son caractère mixte.

a) - Clinique

Il s'agit d'une maladie très rare, dominante autosomique, qui se caractérise seulement par un urticaire solaire du visage, sans bulle ni manifestation abdominale ni neurologique. Elle apparaît dès l'enfance. L'évolution est bénigne à condition d'éviter l'exposition solaire.

b) - Biochimie

- Les urines: porphyrines et précurseurs sont à des taux normaux.

- Sang: le signe majeur est le taux très élevé de protoporphyrine érythrocytaire.

- Fécès: absence d'uroporphyrine et augmentation de la copro et surtout de la protoporphyrine. Cette augmentation est fondamentale au cours des rémissions qui voient les taux de protoporphyrine érythrocytaire normal ou peu élevé. Ces analyses sanguines et fécales répétées permettent de dépister les porteurs, ainsi que la recherche de la fluorescence des hématies du sang périphérique et de la moelle osseuse.

c) - L'origine du trouble métabolique

Un déficit en hème synthétase a été démontré dans le foie et dans les fibroblastes cutanés (246).

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION n° I -

Cyril D..., observation n° 3602, service du Professeur FREYCON.

I - ANTECEDENTS

Né à terme le 26 Octobre I969 avec un poids de naissance de 3.500 gr. à la suite d'une grossesse et d'un accouchement sans incident, l'enfant semble avoir un développement psychomoteur normal durant les 6 premiers mois de vie: tenue de la tête à 2 mois, station assise à 6 mois. Néanmoins il présente des accès de raideur en opisthotonos.

II - HISTOIRE CLINIQUE -

A l'âge de 7 mois, en raison d'une macrocéphalie (PC = 47 cm, + 2,5 DS) associée à un aspect clinique d'hydrocéphale (fontanelle large et bombée, regard en coucher de soleil), il est pratiqué une P.E.G. dans le service du Professeur MANSUY. Elle met en évidence un hématome sous-dural gauche dont l'origine reste indéterminée. Au cours de l'examen pratiqué sous anesthésie générale, il se produit un arrêt cardio-respiratoire prolongé et dans les suites s'installe un coma vigil avec accès d'hypertonie et d'agitation. On constate par ailleurs l'installation d'une quadriplégie spastique avec hypotonie axiale et d'une probable cécité corticale (mydriase bilatérale, réflexes pupillaires faibles). L'hématome est évacué par ponction puis chirurgicalement le 5 Août I970 (Professeur agrégé FISCHER). Il persistera un décollement important visualisé par une injection d'air. Le tracé E.E.G. est celui d'une souffrance cérébrale diffuse puis qu'il s'enrichit d'activités épileptogènes. Durant cette hospitalisation de

3 mois on note un encombrement respiratoire permanent, une constipation importante, des vomissements intermittents mais les urines n'attirent pas l'attention. L'enfant reçoit chaque jour depuis le début phénobarbital et diazepam.

A l'âge de I5 mois, en raison de spasmes en flexion apparus depuis I mois, avec un tracé EEG très perturbé (ondes lentes très amples mêlées de pointes nombreuses et anarchiques) l'enfant reçoit Dépakine, phénobarbital et diazépam (Docteur KOHLER) puis une cure d'A.C.T.H. relayée par de l'hydrocortisone durant 4 mois en raison de la persistance des troubles massifs de l'EEG et des spasmes en flexion. Si l'EEG s'améliore et si les spasmes disparaissent, l'état neurologique est inchangé: grand encéphalopathe (QD inférieur à 30), quadriplégique et aveugle qui présente des troubles de la déglutition.

L'enfant reçoit par la suite phénobarbital et Dépakine.

A l'âge de 3 ans 6 mois l'enfant , dont l'état neurologique est identique, présente des vomissements incoercibles qui entraînent une déshydratation majeure (Docteur de VILLARD). L'enfant est réhydraté. Il présente par ailleurs une constipation opiniâtre avec un ballonnement abdominal, des troubles respiratoires, des urines très foncées et une tachycardie (I60) alors qu'il est apyrétique. Les urines se normalisent rapidement. L'EEG est globalement ralenti. Le même traitement anticomitial est poursuivi.

Des épisodes identiques avec vomissements, constipation et urines foncées se reproduisent dans les mois qui suivent.

A/- HISTOIRE CLINIQUE

A l'âge de 4 ans 4 mois, le 20 Février I974 à 23 heures l'enfant est hospitalisé dans le service du Professeur FREYCON en raison d'une détresse respiratoire grave d'apparition brutale sans prodrome, avec tirage, battement des ailes du nez, cyanose et encombrement pharyngé majeur. La respiration n'est pas paradoxale et la radiographie pulmonaire ne met pas en évidence de paralysie diaphragmatique, ni de foyer pulmonaire.

L'enfant est déshydraté et choqué, avec un pouls rapide (I50) et une T.A. à 5. La température est à 37°; le poids de II kg.(-4 DS). Il est comateux, aréactif avec une paralysie du voile. L'apparition d'urines "porto" le 2I Février fait évoquer le diagnostic de P.A.I. qui sera confirmée 48 heures après l'entrée. Il existe une microcéphalie (PC=49 cm soit - 2 DS). La quadriplégie est présente spastique mais les réflexes ostéotendineux ne sont pas vifs et le signe de Babinski est absent. Les cutanés abdominaux sont présents. Il existe une rétention d'urine. On note un subictère conjonctival sans hépatosplénomégalie. L'état respiratoire s'améliore en 24 heures avec l'aspiration pharyngée, l'oxygène, l'antibiothérapie et les corticoïdes mais le coma persiste.

B/- EVOLUTION CLINIQUE

A partir du 22 Février l'enfant sort de son coma et l'on note que la paralysie des membres supérieurs prédomine aux extrémités avec une main tombante. Parallèlement les urines s'éclaircissent et elles seront claires en 48 heures.

Le 27 Février survient brutalement un nouvel accès de détresse respiratoire avec un coma aréactif et urines porto. L'enfant est mis sous oxygène.

Le Ier Mars l'enfant, à la suite d'un arrêt cardio-respiratoire, est intubé et mis sous ventilation assistée (V.A.) La V.A. sera maintenue jusqu'au décès avec une Fi O_2 de I00%, chaque tentative de sevrage se soldant par une cyanose, des signes de lutte respiratoire et une bradycardie.

Au troisième jour de V.A. le poumon gauche s'atelectasie. Les urines demeurent porto et l'état neurologique ne s'aggrave pas jusqu'au décès qui survient le I3 Mars I974 par arrêt cardiaque. Il n'a pas été pratiqué de vérification nécropsique.

En cours des 3 semaines d'évolution on note une tachycardie le plus souvent supérieure ou égale à I30, sans hyperthermie. L'électrocardiogramme ne montre pas d'anomalie. La T.A. est labile entre 8 et IIcm Hg avec des poussées entre I3 et I5. L'enfant ne présente pas de vomissement ni de convulsion mais la constipation est opiniâtre (I selle tous les 2 à 3 jours).

Il reçoit comme traitement de l'adénosine 5 monophosphorique (AMP) à la dose de 200 mg par jour pendant toute l'évolution à partir du 23 Février. Le phénobarbital (IO cg par jour) est arrêté au bout de 4 jours dès que le diagnostic est confirmé; seule la Dépakine (400 mg par jour) est poursuivie. En raison des troubles respiratoires l'enfant reçoit de l'ampicilline associée à de la gentalline ainsi que de la prednisone.

C/- LES EXAMENS BIOLOGIQUES

I) - Dosage des porphyrines

Il confirme le diagnostic de P.A.I.: les précurseurs (AAL et PBG) et l'uroporphyrine sont élevés dans les urines et dans le sérum, alors que les porphyrines fécales et érythrocytaires sont normales (tableau I).

2) - Les troubles hydroélectrolytiques (tableau II)

a) Le fait marquant est une hyponatrémie qui à l'entrée, est de I26 mEq/l. Elle persistera inférieure à I30 mEq/l jusqu'au 3 Mars, c'est-à-dire pendant les II premiers jours du séjour avec un minimum à IIO mEq/l les 27 et 28 Février et ceci malgré un apport de sel de 3,5 mEq/kg, par jour et de I8 mEq/kg (soit 220 mEq) le 28 Février. Il existe un diabète sodé: lorsque la natrémie est à IIO mEq/l l'enfant élimine 20 à 30 mEq/l (8 à I2 mEq/24 h.) et lorsqu'elle est à I26 mEq/l la natriurèse est de 35 mEq/l (I8 mEq/24 h.).

La kaliurèse est par contre supérieure à la natriurèse à ce moment (I7,3 et 24 mEq/24 h.) respectivement.

b) Le chlorémie ne se corrige pas en restant en-dessous de 90 mEq/l avec une fuite chlorée de 60 à 80 mEq par jour. La kaliémie est inférieure à 4 mEq jusqu'au 27 Février puis se normalise. La calcémie est inférieure à 90 mg/l du 27 Février au 2 Mars; la magnésémie est à I4 mg/l le 2 Mars.

c) La diurèse: basse les 4 premiers jours, l'enfant étant déshydraté et prenant du poids, elle s'élève par la suite parallèlement à l'augmentation des apports pour s'effondrer par la suite jusqu'à un minimum de 200 cc le 28 Février alors que l'enfant n'est pas déshydraté. Il prend 2 kg du

28 Février au Ier Mars. L'osmolarité urinaire (360 mosm/l) est supérieure à l'osmolarité plasmatique (250 mosm/l. Une hypersécrétion d'ADH est recherchée. L'activité antidiurétique urinaire du Ier Mars est de I6 mu/ml (N 2I ± 8).

3) Les autres anomalies biologiques

a) L'hyperleucocytose (28.900 G.R./mm^3, 78% de polynucléaires neutrophiles) qui existait le 20 Février régresse parallèlement à l'amélioration clinique et à la normalisation des urines (9.700 G.B./mm^3 le 25 Février) pour réapparaître lors du deuxième accès (20.600 G.B./mm^3).

b) L'apparition secondaire d'une anémie hypochrome ferriprive (Hb 7,2 g/I00 ml, T.G.M. 26 µg, fer sérique 33 µg/I00 ml) motive trois transfusions sanguines.

c) L'urée sanguine s'élève secondairement à partir du Ier Mars I974 avec une urée urinaire inférieure à I0 g/l. La crétininémie est cependant normale (6 mg/l) comme la diurèse. Cette hyperozotémie régresse en 5 jours.

d) Le bilan hépatique est normal. Le taux de bilirubine normal au début s'élève en fin d'évolution (bilirubine totale 32 mg/l, bilirubine libre 22 mg/l, bilirubine conjuguée I0 mg/l).

D/- L'ENQUETE FAMILIALE

Cyril est le deuxième d'une fratrie de trois. On ne retrouve aucun antécédent familial clinique évocateur de P.A.I. notamment personne n'a présenté d'urines rouge foncé. La soeur aînée Brigitte, née en I966, a subi à 6 ans sans problème une section du tendon d'Achille sous anesthésie générale, qui a été réalisée avec Fluothane, pentobarbital et un curare de synthèse (Célocurine). L'exploration biologique familiale a été réalisée par le dosage des précurseurs, des porphyrines urinaires et fécales, et par le dosage de l'activité de l'UPG-I-S érythrocytaire selon la méthode de Sassa et Granick (I89). Ces dosages ont été réalisés par M. BOUCHERAT (laboratoire du Pr. MALLEIN). Les résultats en sont consignés dans le tableau I.

III - RESUME -

I s'agit d'un garçon de 4 ans 4 mois atteint d'une P.A.I. Celle-ci s'est manifestée à l'âge de 7 mois lors d'une anesthésie générale, pour PEG révèlant un hématome sous dural, par un arrêt cardiorespiratoire prolongé. L'anoxie est très probablement responsable de l'encéphalopathie profonde et de la quadriplégie spastique séquellaires. Sous traitement anticomitial prolongé comprenant phénobarbital, Dépakine et diazepam il se produit plusieurs accès aigus associant vomissements, constipation et urines rouges. A la suite d'un dernier accès avec paralysie respiratoire l'enfant décède.Ce dernier épisode est marqué par une hyponatrémie persistante associée à une hypertonie urinaire par rapport à une hypotonie plasmatique et à une oligurie avec prise de poids. Une hypersécrétion d'A évoquée ne peut être affirmée. L'enquête familiale permet de retrouver deux porteurs probables (le père de l'enfant et une soeur de 9 ans I/2).

IV - COMMENTAIRES -

A/- Le diagnostic de P.A.I. ne fait pas de doute: les précurseurs sont très élevés dans le sérum et dans les urines ainsi que les uroporphyrines et ceci sur 2 examens à 6 jours d'intervalle. La porphyrie mixte est éliminée par le chiffre normal des porphyrines fécales. Le retard du diagnostic par rapport au début est l'un des plus longs de nos 49 cas. Au cours de cette longue évolution l'enfant a présenté des accès typiques de P.A.I. alors qu'il recevait régulièrement du phénobarbital. Le dernier épisode s'est caractérisé par la survenue successive de 3 accès de paralysie respiratoire, dont la dernière d'origine bulbaire probable puisqu'un arrêt cardiaque simultané accompagnait l'arrêt respiratoire. Le décès brutal peut également être imputé à une atteinte bulbaire.

B/- Les signes cliniques soulèvent quelques commentaires.

I) - L'origine de l'encéphalopathie profonde que présente l'enfant peut être attribuée à l'hématome sous dural car la normalité du développement psychomoteur dans les 6 premiers mois est douteuse; qu'il existe des crises d'opisthotonos avant le début clinique de la P.A.I. et qu'après évacuation il persiste un décollement important et d'autre part à l'anoxie cérébrale consécutive à l'arrêt cardiorespiratoire. Cette anoxie a été considérée comme prolongée malgré la ventilation assistée transitoire et le massage cardiaque.

La P.A.I. par elle-même ne paraît guère intervenir dans l'origine de cette encéphalopathie. Sur les 47 cas de la littérature, nous n'avons trouvé qu'une seule fois un retard psychomoteur important sans autre cause que la P.A.I. (I44).

Quant à l'arrêt cardiorespiratoire il n'est pas possible de trancher entre la responsabilité de la PEG et celle de l'anesthésie générale dans ce contexte de P.A.I., la nature des anesthésiques utilisés n'ayant pu être précisée.

2) - La quadriplégie n'apparaît qu'après cet incident. Elle peut relever de l'anoxie et de la P.A.I. La malade de MENDOZA (I44) qui n'a présenté que des crises abdominales présente des signes de spasticité sans qu'une autre origine ne soit décelée.

3) - Quant à la cécité probablement corticale (électrorétinogramme et potentiels occipitaux non pratiqués) elle est due très probablement aux dégats cérébraux anoxiques. Nous n'avons pas trouvé mention dans la littérature d'une telle lésion dans les suites d'une P.A.I.

4) - L'épilepsie qui peut se rencontrer au cours de la P.A.I. et l'hypsarythmie relèvent essentiellement des dégats cérébraux d'origine anoxique. En effet les lésions hémisphériques de la P.A.I. lorsqu'elles existent sont en règle modérées, voire extrêmement discrètes (II5).

C/- L'existence de perturbations hydroélectrolytiques a fait suspecter un syndrome d'hypersécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), signalé au cours des accès de P.A.I. Il peut en effet être évoqué sur les éléments suivants:

- une hyponatrémie sévère les 27 et 28 Février et le Ier Mars.

- une osmolarité urinaire (360 mosm/l), supérieure à celle du plasma (250 mosm/l).

- une excrétion urinaire de sodium importante (20 à 30 mEq/l) malgré l'hyponatrémie.

- l'absence de signe de déshydratation, mais au contraire des signes discrets d'hyperhydratation (oedèmes malléolaires).

- la correction progressive de l'hyponatrémie sous restriction hydrique (environ 60 cc/kg/j de liquide) et sans apport sodé, du 2 au 5 Mars.

- l'absence d'insuffisance rénale (urée sanguine inférieure à 0,30 g/l jusqu'au 3 Mars)

- le fait qu'un apport sodé important (220 mEq le 28 Février) a entraîné une augmentation discrète de la natrémie (II0 à I26 mEq/l) ne va pas à l'encontre d'une hypersécrétion inappropriée d'ADH.

Cependant on ne peut affirmer cette hypersécrétion d'ADH du fait qu'une insuffisance surrénale n'a pas été éliminée, que l'aldostérone n'a pas été dosée ni dans le plasma ni dans les urines et que l'activité antidiurétique urinaire, déterminée par méthode biologique (rat anesthésié à l'éthanol) est normale le Ier Mars (I6 mu/ml; N: 2I±8). L'activité antidiurétique plasmatique n'a pas été déterminée.

D/- La thérapeutique a compris de l'adénosine 5 monophosphorique. Malgré ce traitement, l'enfant a présenté un arrêt cardiorespiratoire suivi d'une paralysie respiratoire puis un deuxième arrêt irréversible.

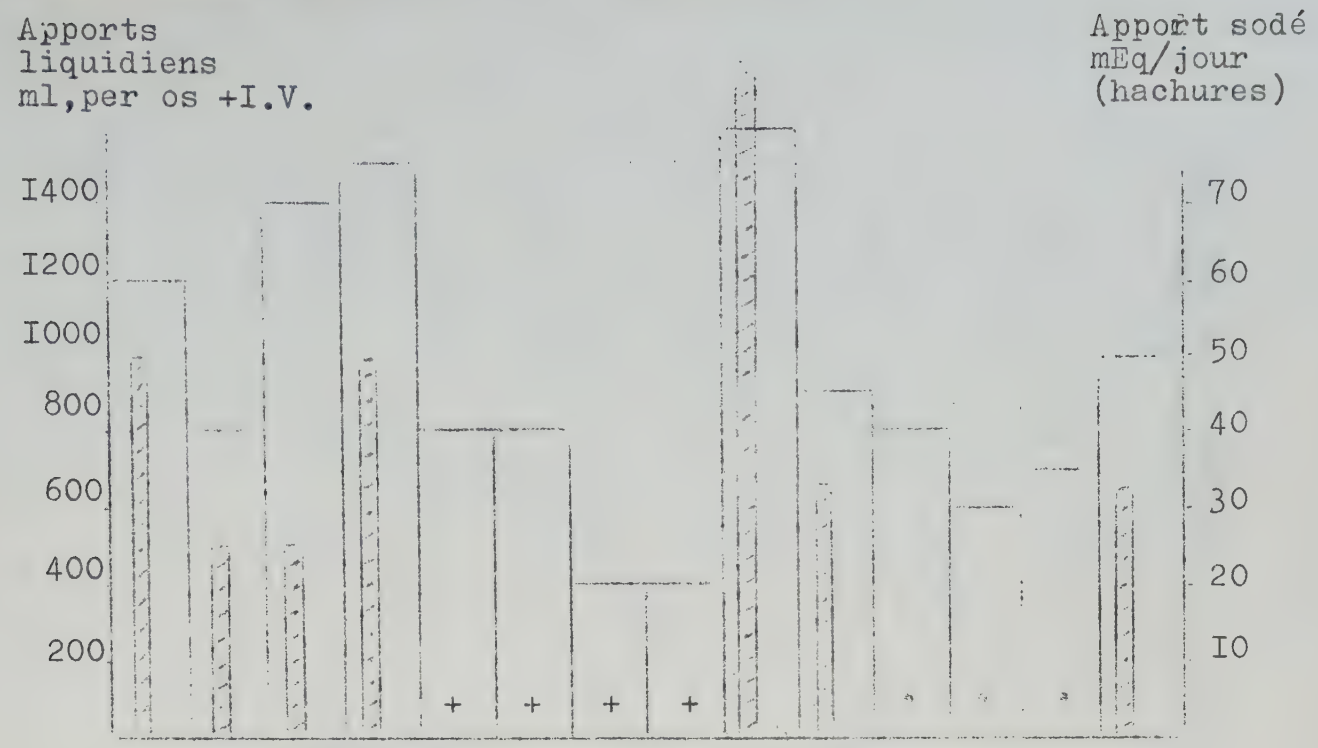
E/- L'exploration biologique de la famille a mis en évidence l'atteinte très probable du père puisque l'activité de l'UPG-I-S érythrocytaire est chez lui abaissée de 50% par rapport à celle de sa femme. Le taux normal d'AAL et de PBG urinaires n'est pas contre le portage de la tare. Brigitte est probablement atteinte car le taux de PBG est élevé (5,5 mmg/24 h) et l'activité de l'UPG-I-S est abaissée par rapport à la normale du laboratoire. Ce dosage enzymatique demande à être vérifié chez ces 2 sujets ainsi que chez la soeur cadette de 3 ans dont le taux est "limite". Le taux normal d'hémopexine sérique est habituel au cours de la P.A.I. (tableau III).

Tableau I Cyril D..... Observation N° 1

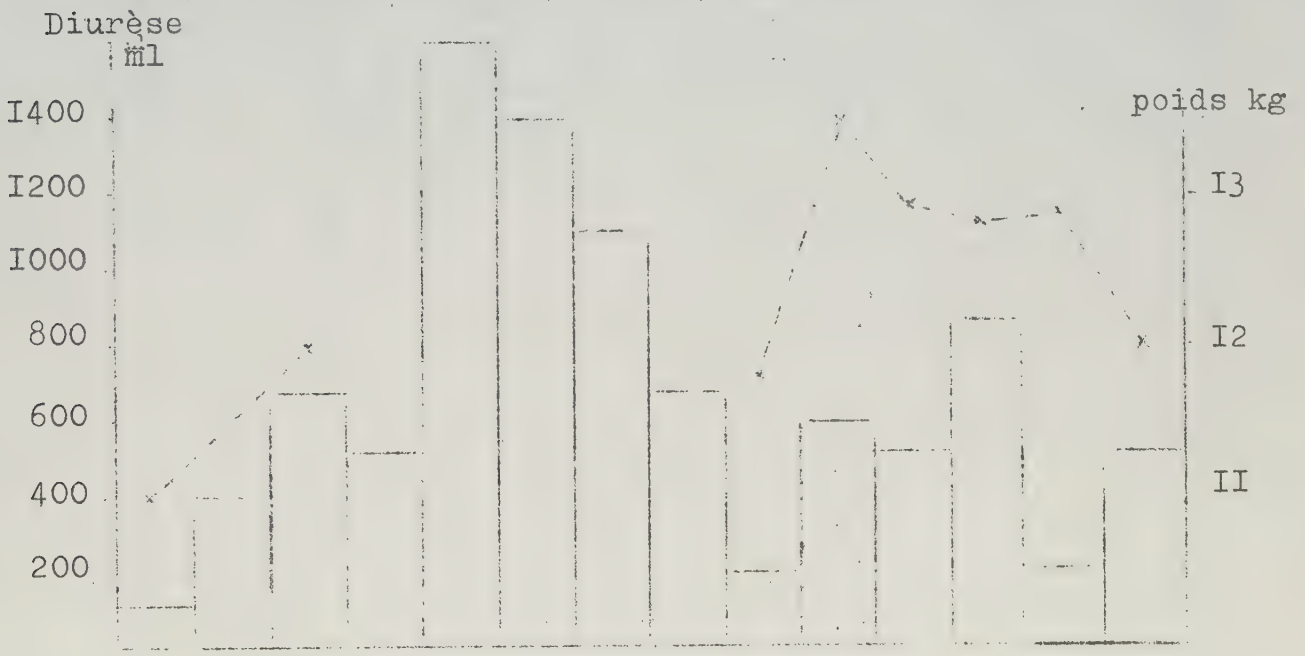
	URINES							SERUM		FECES			G.R.
	A A L	PBG	Urop.	Coprop.	7C	6C	5C	AAL	PBG	Urop.	Coprop.	Protop.	Protop.
Normales	3 à 3,5	1 à 1,5	0 à 40	0 à 300	0	0	0	19	0	10 à 20	0 à 50	0 à 113	16 à 52
22/02/74			223	160									
23/02/74	42	5,2	3050	45,5	149	0	32	200	400	28	6	1	54
1/03/74	9,6	3,6	375	36	22,8	15	14,4						

AAL et PBG en mg/24h dans les urines; Urop. , Coprop. , 7C , 6C et 5C en g/24h dans les urines ; AAL et PBG en g/24h dans le sérum ; Urop. , Coprop. , Protop. en g/g de selle sèche; Protop. GR en g/100 ml de globules rouges.

Tableau II Cyril D..... Observation N° I



(+) apport sodé inconnu, régime désodé



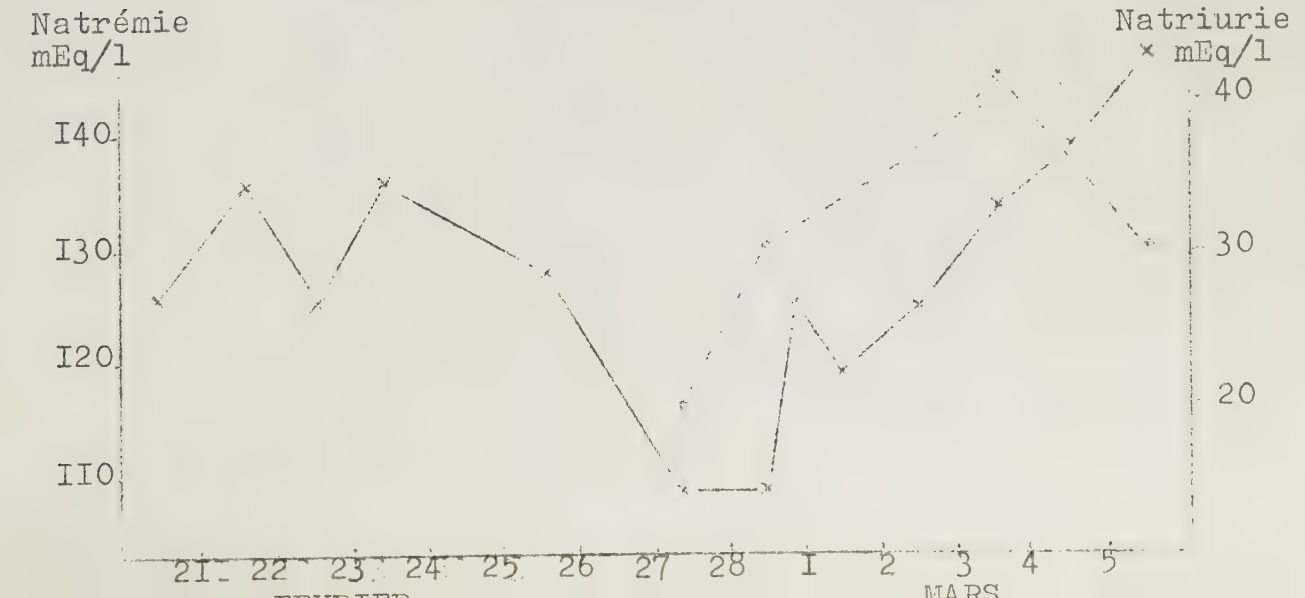


Tableau III Famille D..... Observation N° 1

	URINES					G . R .				Sérum
	DIURESE ml	AAL	PBG	Urop.	Coprop.	Coprop.	Protop.	AAL-D	UPG-I-S	Hémo-pexine
Normales		3 à 3,5	1 à 1,5	0 à 40	0 à 300	0,3 à 2,3	16 à 52	25 à 35	13 à 18	83 ± 14
Père	1800	0,9	2,3	0	27	15	31	27	7,32	71
Mère	1750	0,9	1,2	0	26,3	30	19	29	15,5	102
Brigitte 9 ans 1/2	550	0,8	5,5	0	8,5	2	25	32	10,8	84
Corinne 3 ans	500	0,5	1	0	7,5	18	19	32	12,2	63

AAL et PBG en mg/24h; Urop. et Coprop. urinaires en g/24h; Coprop. et Protop. GR en g/100 ml de GR ; AAL-D en mole/mn/l ; UPG-1-S en nM/ml GR/h 37°; Hemopexine en mg/100ml

OBSERVATION N° II -

Frédéric A..., observation n° I709, service du Professeur FREYCON.

I - ANTECEDENTS

Né le 24 Février I970 avec un poids de 3.500 gr, ses parents et ses deux frères sont en bonne santé. Il a présenté des angines et des otites chaque hiver, traitées par des cyclines notamment et un antithermique à base de paracétamol. Par ailleurs depuis Novembre I972 il est constipé et insomniaque et reçoit du diazépam en raison d'un état hyperkinétique.

II - HISTOIRE CLINIQUE

A l'âge de 3 ans, l'enfant présente des douleurs abdominales violentes périombilicales à partir du 3 Janvier I973 avec une hyperthermie à 39° et des vomissements. L'enfant est appendicectomisé le 4 Janvier I973 (l'appendice est inflammatoire) sous anesthésie générale réalisée avec du Fluothane et du pentobarbital (Nembutal) en prémédication. Dans les suites opératoires l'enfant est triste, somnolent et asthénique. Il refuse de s'asseoir, de marcher. Le 9 janvier les douleurs abdominales réapparaissent. Elles évoluent par crises très violentes de 5 à I0 minutes, 4 ou 5 fois par jour, accompagnées d'une constipation et d'urines foncées. Les douleurs se prolongent jusqu'au I4 Janvier date à laquelle apparaît une crise convulsive généralisée brève. L'enfant est hospitalisé le I4 Janvier I97I à 20 h.30.

- Le poids est de I3 kg.700, la taille de 96 cm.
- La température est à 39°, le pouls à I80 et la T.A. à I3/8. Une défense abdominale est facilement vaincue et les réflexes ostéotendineux sont obtenus.

Il reçoit du Gardénal en raison de l'épisode convulsif les I4 et I5 Janvier (4 cg/j.) et les I9 et 20 Janvier (6 cg/j.). Par ailleurs il reçoit un lavement à la phénazone (antipyrine) les I8, I9 et 20 Janvier.

L'enfant est triste, gémissant et constipé, et le I8 Janvier apparaissent des vomissements répétés. Le I9 Janvier 5 jours après son entrée, des urines rouges dès l'émission sont remarquées pour la première fois. Ces urines ne contiennent ni sang ni albumine et deviennent franchement "porto" après une exposition de plusieurs heures à la lumière. La diurèse est faible (entre 250 ml et 400 ml).

III - EXAMENS BIOLOGIQUES

a) Les examens biologiques confirment la P.A.I.

- sur les urines porto du I9 Janvier, la réaction de Watson et Schwartz de détection du PBG est très positive. La coloration apparue avec le réactif d'Ehrlich est extraite par le chloroforme et par le butanol (Dr. GIBAUD).

- le dosage quantitatif sur les urines des 20 et 2I Janvier confirme le test précédent.

URINES	NORMALES	20/I/73	2I/I/73	22/I/73	30/I/73
PBG	*	23 mg/l.	I6 mg/l.	0,6 mg/24 h.	0,3 mg/24 h
AAL	*	-	-	I,5 mg/24 h.	I,6 mg/24 h
UroP.	*	0	0	0	0
CoproP	*	440 µg/l.	455 µg/l.	3,7 µg/24 h.	3 µg/24 h

A partir du 22 Janvier les dosages s'avèrent constamment normaux.

- le dosage des porphyrines fécales est normal en phase de rémission (I6 Février): coproporphyrines I5 µg/g de selle sèche; protoporphyrine I0 µg/g de selle sèche.

- le dosage de la protoporphyrine érythrocytaire le 5 Février est normal: 30 µg/I00 ml de G.R.

* Normales données par M. BOUCHERAT (28) tableau VIII.

b) Les autres données biologiques:

- il existe une leucopolynucléose (I8000 G.R/mm^3, 80% de pclynucléoses neutrophiles).
- le bilan hépatique est entièrement normal.
- la plombémie est normale (I5,8 µg/I00 ml).

L'EEG le I8 Janvier, soit 4 jours après la crise convulsive, est globalement perturbé. Le tracé du Ier Février est amélioré quoiqu'encore ralenti dans son ensemble. Le FO est normal.

IV - EVOLUTION CLINIQUE -

La scène clinique rétrocède à partir du 20 Janvier I973 avec disparition de la constipation, des vomissements, de l'anorexie et de l'état dépressif.

Les urines s'éclaircissent à partir du 22 Janvier.

L'enfant quitte le service le 27 Janvier I973, les symptome ayant totalement disparu, avec une liste de médicaments proscrits. Revu 2 ans I/2 après (Octobre I975) l'enfant n'a pas refait d'accès aigu. Il n'est soumis à aucun médicament.

V - L'ENQUETE FAMILIALE -

L'enfant n'a jamais présenté d'urines rouges avant cet épisode. Il n'existe aucun tableau clinique ou urinaire semblable dans la famille.

L'exploration biologique familiale est réalisée en deux temps.

Il a été d'abord réalisé un dosage des précurseurs et des porphyrines des urines de 24 heures (M. BOUCHERAT, laboratoire du Pr. MALLEIN) en Février I973

	NORMALES	Mère	Père	Bernard 20 ans	Henri I6 ans
AAL	3 à 3,5	I,25	3,5	I,8	2,7
PBG	I à I,5	0,32	0,6	0,48	0,3
UroP.	0 à 40	0	0	0	0
CoproP.	0 à 300	II,2	I5	6	9
DIURESE	[illegible]	750 ml	I000 ml	400 ml	600 ml

AAL et PBG en mg/24 heures, uroporphyrines et coproporphyrines en µg/24 heures.

Dans un deuxième temps, Octobre I975, un dosage de l'activité de l'UPG-I-S érythrocytaire a été pratiqué (M. BOUCHERAT) ainsi que celle de l'AAL-déshydrase et de l'hemopexine.

	GLOBULES ROUGES				SERUM
	COPRO.	PROTO.	AAL-D	UPG-I-S	HEMOPEXINE
Frédéric	2	32	I5	8,3	27
Père	6	23	22	I5,6	82
Mère	2	8	3I	I4,2	90
Henri	0	I5	20	I5,8	75
Bernard	-	-	-	-	-

- Copro et protoporphyrines en µg/I00 ml de G.R.
- AAL-D exprimé en µmole/mn/l et UPG-I-S exprimée en nM:ml de G.R./heure à 37°.

VI - RESUME -

Il s'agit d'un garçon de 3 ans, dernier d'une fratrie de 3 garçons, sans antécédent personnel ni familial, qui est atteint d'une P.A.I. Celle-ci s'est manifestée par un syndrome digestif douloureux et émétisant qui a conduit à une appendicectomie. Dans les suites opératoires sont apparus des troubles psychiques mineurs et une convulsion. Ce n'est que I5 jours

digestif douloureux et émétisant qui a conduit à une appendicectomie. Dans les suites opératoires sont apparus des troubles psychiques mineurs et une convulsion. Ce n'est que I5 jours après l'intervention, mais 5 jours après le début d'un traitement comprenant phénobarbital et phenazone que des urines rouge porto ont été remarquées. La P.A.I. a été confirmée par le dosage du porphobilinogène dans les urines et par l'abaissement de l'activité de l'UPG-I-S dans les globules rouges. L'évolution a été régressive en I semaine. Les accès ne se sont pas reproduits avec un recul de 2 ans I/2. Le dosage des précurseurs et porphyrines urinaires ainsi que celuinde l'activité de l'UPG-I-S n'a pas permis de découvrir les porteurs de la tare dans le reste de la famille.

VII - COMMENTAIRES -

Il s'agit du tableau classique de la P.A.I. appendicectomisée et aggravée par la prémédication aux barbituriques d'action rapide. L'administration de phénobarbital et phenazone a probablement permis de faire le diagnostic en faisant apparaître les urines porto. Les médicaments que l'enfant a reçu auparavant (cyclines, paracétamol, diazepam) ne sont pas porphyrinogènes.

Le diagnostic de P.A.I. est affirmé sur le test qualitatif de Watson et Schwartz dont la fiabilité est assurée par le chloroforme et le butanol et sur les dosages quantitatifs du P B G sur miction fraîche. L'absence de dosage de l'AAL n'est pas un argument contre le diagnostic de même que les chiffres normaux d'uro et de coproporphyrine car il s'agit d'urines fraîches. L'élimination normale des porphyrines fécales élimine la porphyrie mixte. Le taux normal de l'hémopexine n'est pas contre le diagnostic de P.A.I.

L'élimination urinaire des précurseurs et des porphyrines est normale chez les parents et les deux frères de l'enfant. Ceci n'élimine pas le portage de la tare par l'un ou plusiers d'entre eux.

L'activité abaissée de l'UPG-I-S érythrocytaire chez le propositus de 50% par rapport à l'un de ses frères et à ses parents confirme la P.A.I. On n'explique pas le taux normal de l'activité enzymatique chez les deux parents. Mais ces dosages n'ont pas été pratiqués en même temps que des témoins.

CHAPITRE V

LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous avons retenu 49 observations dans la littérature, chez des enfants dont l'âge est égal ou inférieur à I5 ans et dont le diagnostic de P.A.I. repose soit sur la recherche du PBG (par le test de Watson et Schwartz) ou son dosage, soit sur la recherche ou le dosage des porphyrines urinaires, soit sur le dosage de l'activité de l'UPG-I-synthétase érythrocytaire.

Nous n'avons pas exigé un dosage des porphyrines fécales en sachant que nous ne pouvions éliminer formellement une porphyrie mixte.

Aux 49 observations consultées il faut ajouter 5 cas que WALDENSTROM (2I9) rapporte dans une statistique générale de 2I9 cas; 6 cas de la statistique de HAEGER-ARONSEN (86) dont 3 garçons de I0 à II ans et 3 filles de I2 à I4 cas; et 8 cas de 3 à I2 ans de MAYS (I39) dont nous n'avons pu consulter qu'un résumé.

Avec nos deux observations personnelles le nombre d'observations chez l'enfant est de 68. Notre étude clinique portera sur les 49 observations consultées et nos deux observations.

Observation de MONRO (I907) (I52) résumée par BAUER (I2) -

Garçon de 7 ans qui présente depuis l'âge de 5 ans des vomissements périodiques. Lors d'un épisode avec vomissements sanglants c'est au bout de 6 semaines que sont apparues des urines rouges contenant de l'hématoporphyrine. Celle-ci persiste pendant une semaine jusqu'au décès de l'enfant.

Observation de ROTHMAN (I926) (I85) -

Garçon noir de 3 ans IO mois qui depuis 6 semaines présente des douleurs abdominales, des algies des membres inférieurs, une difficulté de la marche et des urines rouge foncé. Il est anorexique, apathique et asthénique. Par contre l'enfant ne vomit pas et n'est pas constipé. En 8 jours les douleurs abdominales régressent, les urines s'éclaircissent mais les douleurs des membres persistent.

Un mois après le premier accès, survient un épisode identique avec hyperthermie, tachycardie (I30) et subictère conjonctival. La palpation abdominale et des extrêmités inférieures est douloureuse. Le tableau s'aggrave IO jours plus tard avec l'apparition d'une parésie des extrémités avec poignets et pieds ballants. Les urines foncées au début le seront ensuite de façon intermittente. Il existe une hyperleucocytose (I6.500/mm3). Les signes neurologiques régressent progressivement et 2 mois après le début de l'accès la parésie a pratiquement disparu. La marche est difficile. Les symptomes abdominaux et urinaires réapparaissent de façon intermittente par la suite.

Six mois après le premier accès, un épisode identique, apparemment bénin, se produit mais au bout de 2 jours l'enfant décède brutalement.

L'enquête familiale : les parents et les frères et soeurs ne présentent pas d'affection identique.

En résumé, garçon de 3 ans IO mois atteint probablement d'une porphyrie aiguë évoluant en plusieurs accès abdominaux et neurologiques (quadriparésie prédominant sur les extrémités). Décès brutal lors d'un accès aigu.

Observation de FORD (I933) (63) -

Fillette de IO ans hospitalisée pour douleurs abdominales et vomissements.

A l'âge de 8 ans apparition de douleurs abdominales et de convulsions récidivantes, les urines étaient colorées en rouge. On porte le diagnostic de néphrite.

A l'âge de 9 ans I/2, récidive des convulsions et des crises douloureuses abdominales avec vomissements.

Quelques jours après le début apparition de douleurs et de crampes des extrémités avec quadriparésie localisée au niveau des extenseurs des mains et des pieds, et rétention d'urine. Les urines sont colorées mais non hématuriques. Les troubles régressent progressivement en 2 semaines avec récupération de la marche.

A l'âge de IO ans, alors qu'une parésie flasque persiste au niveau des extrémités, nouvel accès de douleurs abdominales et de convulsions. L'enfant est irritable et d'humeur instable. La rétention d'urine fait place de temps en

temps à une incontinence. Les muscles sont très douloureux à la palpation, allant de paire avec une hyperesthésie cutanée. La sensibilité objective semble conservée. L'abdomen est tendu et sensible. La T.A. est à I4/9 et le pouls est accéléré (II0 à I20). La température est normale. Il existe une leucocytose (II.450/mm3). Les urines sont rouges.

La P.A.I. est confirmée par la fluorescence rouge des urines et par la mise en évidence des porphyrines urinaires.

Les tests hépatiques sont perturbés ainsi que la fonction rénale (45 % de la P.S.P. sont éliminés en 2 heures urée sanguine élevée).

L'évolution se fait progressivement vers l'amélioration avec disparition de l'irritabilité, de l'H.T.A., de la tachycardie et de la coloration des urines. Par contre la force musculaire est récupérée au bout de 2 mois seulement et très partiellement.

A l'âge de I0 ans I/2, à l'occasion d'une infection respiratoire supérieure elle présente des douleurs abdominales et des vomissements sans aggravation des signes neurologiques. La T.A. est élevée (I4/I0), le pouls est rapide et les urines sont colorées. Tout rentre dans l'ordre en I mois.

A l'âge de II ans I/2, un nouvel accès se produit avec douleurs abdominales, du dos et des extrémités, accompagnées de fièvre, de diarrhée et de vomissements. L'enfant est tachycarde (I20) et hypertendue (I4/I2). Les signes neurologiques se sont aggravés avec une quadriplégie flasque à prédominance distale et une paralysie diaphragmatique bilatérale. La constipation remplace la diarrhée, l'enfant est de nouveau

hyperesthésique, irritable et somnolente, et en rétention urinaire. Les urines porto contiennent untaux de porphyrines très élevées. Au bout de trpis semaines, les symptomes régressent et le diaphragme est à nouveau mobile. Deux mois après se produit un accès avec les signes habituels mais sans détérioration neurologique.

A l'âge de I2 ans, à l'occasion d'un nouvel accès, on constate que l'atrophie musculaire est surtout distale et qu'elle est sévère. Elle s'accompagne de troubles de la sensibilité superficielle.

Revue en I953 à l'âge de 30 ans, elle n'a pas présenté de nouvel accès et l'atrophie prédomine au niveau des mains et des jambes avec areflexie et parésie. Il existe des perturbations hépatiques et rénales.

En résumé, fillette de IO ans qui présente une P.A.I. à forme abdominale et surtout neurologique évoluant en plusieurs accès: quadriparésie et paralysie respiratoire régressives, séquelles neuromusculaires périphériques.

Observation de MAGGIORE (I934) (I30) -

Garçon de 7 ans qui depuis l'âge de 3 ans présente des accès douloureux abdominaux violents, localisés à l'épigastre ou à la région sous-hépatique ou appendiculaire. Ils sont associés à des vomissements incoercibles et à une constipation opiniâtre. Ces accès se répètent à intervalle variable (de I mois à I an). Ils durent environ I semaine. Au cours de ces accès les urines sont rouge foncé et cette coloration se prolonge après l'accès.

Lors d'un accès il est noté un abdomen douloureux à la palpation, un pouls rapide (I30), une mydriase, une aréflexie rotulienne, une parésie musculaire et une hyperleucocytose. Les urines contiennent de l'uroporphyrine et les selles des coproporphyrines (examen spectroscopique).

Observation de SALEN (I936) publiée par WALDENSTROM (2I8) -

Garçon de IO ans qui présente des douleurs de la nuque et de la fièvre. Cette symptomatologie s'enrichit 3 jours plus tard de douleurs abdominales intenses et paroxystiques et de lombalgies bilatérales. La nuque est raide. L'enfant est tachycarde alors qu'il n'est plus fébrile. Il est hébété, hyperesthésique et

agité. On note une hyperleucocytose (26.600/mm3) et une oligurie. Les urine rouge ne sont pas hématuriques. Le diagnostic de P.A.I. est évoqué d'autant plus qu'une quadriplégie flasque à prédominance rhizomélique apparaît secondairement. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'uro et de coproporphyrines du type III dans les urines.

La quadriplégie va progressivement régresser mais une amyotrophie importante persiste et au bout de 6 mois, malgré un deuxième accès douloureux, la récupération motrice est satisfaisante.

Un an et demi après le premier, deuxième accès avec douleurs intenses des membres inférieurs, sans douleur abdominale ni constipation. Une quadriplégie flasque s'installe de nouveau. L'enfant décède un mois et demi après le début.

L'enquête familiale : les urines du père et de la mère ne contiennent pas de porphyrines. Il n'y a pas d'antécédent de P.A.I. dans la famille.

En résumé, garçon de IO ans, atteint d'une P.A.I. qui se manifeste par des douleurs abdominales et par une quadriplégie récidivante. Le décès survient lors du deuxième accès quadriplégique.

Observation de BAUER (I943) (I2) -

Petite fille de 2 ans 8 mois qui présente un tableau de confusion mentale avec délire et agitation 24 heures après une absorption médicamenteuse prescrite pour une pharyngite.

En raison de l'état psychique l'enfant reçoit plusieurs jours de suite une association de pyramidon, d'allylisopropyl barbital et d'allobarbital. Les urines sont rares et deviennent rouge. L'enfant reste agitée, avec cris incessants, semi-comateuse et hyperalgique. Il existe une hypotonie axiale (ne tient plus sa tête, ne se tient pas assise) et périphérique sans parésie franche. Les réflexes rotuliens sont mal obtenus et les achiléens sont abolis. Il semble exister une amaurose. L'enfant est tachycarde (I44), la T.A. est à I3/70 et la température à 38°5. La leucocytose est à IO.600/mm3. La chlorémie est à 94 mEq/l. Les urines sont brun rouge et foncent à la chaleur. Elle reçoit du secobarbital afin de lutter contre l'agitation, le diagnostic de

P.A.I. étant évoqué seulement après et confirmé par la présence de coproporphyrines urinaires. Les barbituriques sont alors arrêtés. L'état va progressivement s'améliorer: l'enfant sort peu à peu de son coma, devient plus calme, les douleurs régressent ainsi que la constipation et les paralysies. Parallèlement pouls, température, une T.A. et leucocytose se normalisent ainsi que les urines dans lesquelles les coproporphyrines et les uroporphyrines sont absentes. Un mois après le début l'état clinique est tout à fait normal: il n'y a aucune séquelle neurologique ni psychique. Quatre mois plus tard l'uro et coproporphyrines sont absentes des urines.

L'enquête familiale: révèle qu'il n'y a aucun cas évoquant une P.A.I. dans la famille. La recherche de copro et d'uroporphyrines chez ses parents est négative.

En résumé, petite fille de 2 ans 8 mois qui a présenté une forme essentiellement neurologique de P.A.I.

Observation d'ABALLI et Coll (I95I) (I) -

Garçon de 7 ans qui présente depuis plusieurs jours des douleurs abdominales intenses par crises périombilicales accompagnées de vomissements, de constipation et d'anorexie. Cette symptomatologie est apparue au décours d'une infection respiratoire fébrile traitée par la sulfadiazine et après une administration de secobarbital. Dès le début les urines sont de couleur rouge foncé. L'enfant est asthénique, adynamique et obnubilé. Il réagit peu aux stimulations mais présente des phases d'excitation. Il existe un subictère conjonctival, une tachycardie modérée et une T.A. normale (7,5). Il n'y a pas de défense abdominale. Les réflexes ostéotendineux sont abolis aux extrémités supérieures et inférieures. Le signe de Babinsky est douteux.

Les urines sont rouge et prennent une couleur porto lorsqu'on les laisse à la lumière. Ceci fait évoquer la P.A.I. confirmée par le test de détection du P B G de WATSON et SCHWARTZ très positif et par la mise en évidence spectroscopique d'uroporphyrine III.

L'enfant reçoit de la morphine en raison des douleurs et des vitamines B et C. La symptomatologie abdominale et neurologique régresse en 8 jours. Les urines redeviennent normales. Un test au secobarbital est pratiqué en phase asymptomatique. Aucun effet n'est noté.

Nouvel accès identique avec urine porto 5 mois après à l'occasion d'une pneumonie.

Il n'y a aucun antécédent familial.

En résumé, forme abdominale avec participation neurologique mineure d'une P.A.I. chez un garçon de 7 ans.

Observation de BAFFI et SIENA (I95I) (8) -

Il s'agit d'une fillette de 8 ans sans antécédent familial de P.A.I. qui souffre depuis I5 jours, par accès de 2 à 3 jours, de violentes crises douloureuses abdominales prédominant au niveau de la F.I.D. et de l'épigastre. Elles s'accompagnent de vomissements, de constipation, de déshydratation et de fièvre. Les antispasmodiques sont inefficaces.

La diurèse diminue. Les urines sont rouge brun. L'abdomen est souple mais douloureux. Le foie est augmenté de volume sans ictère. Le pouls est rapide (I30). Le taux est à I2/8. L'enfant est apathique et hyperesthésique. L'examen neurologique est normal. Il existe une leucocytose (I0.400 - polyneutro 73 %). La densité urinaire est de I.0I9.

La recherche des uroporphyrines dans les urines est positive.

Trois jours après son entrée, elle présente deux papules érythémateuses de l'avant-bras gauche. Dans les jours qui suivent des éléments identiques apparaissent sur la paupière et sur le dos. Ces éléments ne sont pas de l'hydroa estival, ni vacciniforme.

L'enfant reçoit comme traitement de l'acide nicotinique. Les douleurs abdominales régressent en 5 jours et les urines redeviennent normales en 20 jours.

L'enfant est revue 6 mois après: elle n'a pas présenté de nouvel accès et la recherche d'uroporphyrinurie est négative.

L'enquête familiale: il n'y a pas d'antécédent de P.A.I.

En résumé, fillette de 8 ans qui présente une P.A.I. à forme abdominale pure.

Observation d'ESCANDE et Coll (I95I) (58) -

Fillette de I2 ans qui présente au cours d'une grippe et depuis 8 jours des douleurs lombaires, des vomissements et des urines rouge. L'enfant reçoit de l'amidopyrine.

L'abdomen est douloureux à la palpation. L'examen neurologique est normal. Discret oedème des membres inférieurs. Le pouls est à I20, l'enfant est apyrétique, la T.A. à I0/7.

Les urines rouge clair s'assombrissent à la lumière. Elles ne contiennent pas d'hématies.

La P.A.I. est confirmée par la positivité de l'examen fluoroscopique des urines par la méthode de Brugsch à plusieurs reprises.

Secondairement, les douleurs du type sciatique s'accentuent avec des rémissions spontanées. Le Lasègue est bilatéral, ainsi que l'aréflexie rotulienne. La sensibilité est normale. Puis apparaissent des douleurs abdominales paroxystiques avec constipation.

Enfin trois semaines après le début clinique une paraplégie crurale s'installe avec incontinence fécale et urinaire. Les urines sont rouge et la T.A. à I4/7. Cette paraplégie va se compléter d'une abolition des cutanés abdominaux, puis d'une atteinte des membres supérieurs. Celle-ci s'accentue progressivement pour réaliser une quadriplégie flasque avec douleurs à la pression des troncs nerveux médian et sciatique, ainsi qu'à la flexion de la nuque. L'enfant est somnolente. Il n'y a pas d'oligurie. Elle reçoit de l'A.C.T.H. et récupère quelques mouvements des membres supérieurs et inférieurs. Quelques jours après, brusque accès de cyanose avec paralysie respiratoire. L'enfant est ventilée pendant 3 jours puis l'autonomie respiratoire réapparaît. Les douleurs abdominales, sacrées, et des membres inférieurs persistent mais l'enfant récupère quelques mouvements des membres supérieurs. L'atrophie musculaire est importante.

Nouvelle défaillance respiratoire IO jours après la première avec paralysie diaphragmatique. La quadriplégie est totale. Pouls à I50, T.A. I2/9, ventilation et oxygénothérapie pendant 30 jours puis, bien que la paralysie diaphragmatique persiste, récupération de l'autonomie respiratoire et de quelques mouvements des extrémités inférieures et supérieures. L'amyotrophie et la paralysie prédominent au niveau des extenseurs. L'enfant a maigri de I2 kg en 5 mois.

L'amélioration neurologique sera très lente: 5 mois après le début des paralysies, la mobilité des membres supérieurs est récupérée totalement ainsi que celle du diaphragme mais les membres inférieurs sont encore parétiques. Un an après, la marche est possible mais on note une aréflexie, un steppage et une réaction de dégénérescence partielle au niveau du jambier antérieur.

L'enquête familiale: à II ans, à l'occasion d'une rougeole, l'enfant a présenté des douleurs lombaires et des urines rouges Diagnostic de glomérulonéphrite.

L'examen fluoroscopique des urines à la recherche des porphyrines urinaires est positif chez le père et chez deux soeurs (IO ans et 2 ans) et un frère (IO ans).

En résumé, fillette de I2 ans qui présente une P.A.I. à forme abdominale et surtout neurologique (quadriplégie, paralysie respiratoire) avec séquelles.

Observation de WATSON (I954) (220) -

Garçon de 8 ans qui présente des accès aigus de douleurs abdominales avec constipation. Les urines contiennent du P B G et de l'uroporphyrine à un taux anormal. Ils disparaissent en phase de rémission.

Observation de LYSAUGHT et Mac LEERY (I955) (I25) -

Il s'agit d'une petite fille de 8 mois dont le développement staturopondéral et psychomoteur est normal jusque là.

A l'âge de 8 mois la mère remarque une paraplégie flasque des membres inférieurs d'installation rapide en 24 h. accompagnée d'accès de cris et de gémissements incessants.

L'enfant est apyrétique mais le pouls est rapide (I40). Il existe une leucocytose (II.950/mm3). Il n'y a pas de paralysie abdominale ni d'atteinte sphinctérienne. Les membres supérieurs sont indemnes. On ne trouve aucune cause à cette paraplégie flasque (L.C.R. normal) et bien que les urines soient claires et qu'il n'existe aucun signe évocateur, la recherche du P B G au deuxième jour est réalisée par le test de WATSON et SCHWARTZ. Le test est fortement positif à plusieurs reprises. Les urines deviennent rouge foncé après exposition à la lumière et ont une fluorescence rouge en U.V. Il n'y a pas de porphyrine dans le L.C.R. Il n'existe ni érythrondontie, ni signe cutané.

L'enfant récupère progressivement la force musculaire et les réflexes des membres inférieurs alors que parallèlement la positivité du test de WATSON et SCHWARTZ s'atténue. La récupération est totale en I mois et à 9 mois elle commence à marcher mais le test de WATSON et SCHWARTZ reste faiblement positif.

L'enquête familiale: il n'y a pas d'antécédent de P.A.I. et la recherche de P.B.G. chez les parents est négative.

En résumé, nourrisson fille de 8 mois qui présente une P.A.I. à forme neurologique régressive (paraplégie).

Observations de BELLOMO et RIZZO (I957) (I6) -

Première observation:

Fillette de I2 ans, issue de parents consanguins (3ème degré), qui depuis l'âge de I0 ans présente des accès douloureux abdominaux à type de coliques, diffuses, plus ou moins intenses, accompagnées de vomissements et d'urines rouge. Les antispasmodiques et les sédatifs sont sans effet.

Dans les trois mois qui précèdent son hospitalisation s'installent une anorexie, une asthénie et une faiblesse diffuse avec des douleurs articulaires et le long des trajets nerveux. Quinze jours avant d'être hospitalisée, elle présente un subictère conjonctival, une somnolence et une constipation.

L'examen met en évidence une hypotonie musculaire avec amyotrophie sans aréflexie ni parésie, et des douleurs à la palpation musculaire, des troncs nerveux ainsi qu'à la mobilisation articulaire. Le pouls est accéléré (I25). L'abdomen

est souple mais douloureux. Le foie est hypertrophié. Le subictère persiste.

Le diagnostic de P.A.I. est confirmé par les dosages biologiques:

-fluorescence rouge des urines en lumière de Wood.
- test de WATSON et SCHWARTZ très positif (+++).
- coproporphyrinurie: I.220 mg/24 h.
- uroporphyrinurie : 0,875 mg/24 h.
- protoporphyrinurie erythrocytaire: 68 µg/IOO ml. de G.R.

En fin de crise le test de WATSON et SCHWARTZ est toujours positif, l'uroporphyrinurie est à 0,960 et la coproporphyrinurie à 0,360 mg/24 h. En rémission le test de WATSON et SCHWARTZ est faiblement positif (++). L'uroporphyrine est à 0,700 et la coproporphyrine à 0,I84 mg/24 h. La protoporphyrine à C : 68 µg/IOO ml. de G.R.

La sidérémie est élevée (300 µg %) et le reste pendant la rémission (284 µg%). Le bilan hépatique est normal (hyperbilirubinémie modérée) ainsi que l'E.E.G.

L'évolution sera caractérisée sur 5 mois par la répétition à intervalle variable d'accès douloureux intenses abdominaux et des membres inférieurs avec vomissements, somnolence, asthénie, H.T.A., tachycardie et urines rouge (test de WATSON et SCHWARTZ très positif). Au cours des rémissions les urines sont claires. Malgré cela les réflexes sont toujours obtenus mais l'hypotonie et l'amyotrophie persistent.

L'enfant a reçu entre autres thérapeutiques (acide nicotinique, riboflavine) de la chlorpomazine et de l'A.C.T.H. avec une amélioration modérée seulement aussi bien avec l'une qu'avec l'autre.

Deuxième observation:

Fillette de II ans, issue de parents consanguins (3ème degré) qui depuis l'âge de IO ans I/2 présente des douleurs abdominales par accès avec vomissements, constipation et émission d'urines rouge foncé. Ces accès se complètent de douleurs musculaires, articulaires et le long des troncs nerveux au niveau des membres inférieurs. Une quadriplégie flasque, apparue d'abord aux membres inférieurs, se complète en 5 jours en

restant prédominante au niveau des membres inférieurs. L'amyotrophie apparaît très vite et de façon diffuse. Une paralysie récurrentielle est confirmée par l'examen des cordes vocales. Il n'y a pas de trouble respiratoire. L'hypotonie est également axiale (station debout et assise impossible). On note une hypoesthésie cutanée.

Des troubles psychiques apparaissent en quelques jours au cours d'un accès douloureux: agitation, délire, hallucinations sur un fond d'apathie.

Les accès se répèteront durant 8 jours avec tachycardie et H.T.A.

Le diagnostic de P.A.I. est confirmé par le test de WATSON et SCHWARTZ très positif, l'uroporphyrinurie (I,820 et I,950 mg/24 h.) et la coproporphyrinurie (3,I25 et 3,580 mg/24 h.). La protophorphyrine érythrocytaire est à 77 µg/I00 ml. de G.R. Les tests hépatiques sont perturbés avec hyperbilirubinémie et la sidérémie est à 360 µg%.

Un mois après le début, la paralysie récurrentielle a régressé mais la quadriplégie persiste surtout aux membres inférieurs. La sensibilité est à nouveau normale.

Le traitement a compris acide nicotinique, riboflavine et vitamine B I2.

<u>En résumé</u>, deux cas de P.A.I.: l'une à forme douloureuse chez une fillette de I2 ans, l'autre à forme abdominale et neuropsychiatrique (quadriplégie) chez une fillette de II ans, non apparentées.

<u>Observation de HIERONS (I957) (94)</u> -

Garçon de I4 ans, quatrième d'une fratrie de 8, dont la soeur est décédée d'un syndrome de Landry précédé de douleurs abdominales, de vomissements, de convulsions et d'H.T.A.

A I3 ans, début de crises douloureuses abdominales récidivantes.

A I4 ans, une crise douloureuse avec vomissements et des crises convulsives généralisées secondaires motivent l'hospitalisation. Les réflexes rotuliens sont asymétriques. La T.A. est à I7/I0 puis à 20/I4 avec oedème et hémorragie au F.O. Le pouls est rapide (I40). Les douleurs abdominales et les convulsions récidivent. Quinze jours après le début, précédée d'une

sensation de raideur, apparition d'une faiblesse et d'une hypotonie des membres inférieurs avec hyporéflexie (paraparésie). L'enfant est cachectique. Les urines sont rouge brun et foncent sous la lumière. L'état neurologique s'aggrave en I mois: somnolence, amnésie rétrograde, quadriparésie flasque prédominant aux extrémités des membres supérieurs et aux racines des membres inférieurs. La station assise est impossible. Les muscles sont sensibles à la palpation. Le signe de Babinsky est présent. L'E.E.G. met en évidence des anomalies généralisées.

Les urines contiennent un taux de P B G très élevé et confirment le diagnostic de P.A.I.

Les convulsions récidivent et l'enfant devient agité. Il existe alors une raideur du rachis. L'albuminorachie est à 0,65/g/l. Après une phase d'amélioration il présente des accès de dyspnée et une confusion avec des phases d'agitation. Il décède 2 mois après le début, dans le coma et à la suite de convulsions subintrantes. La T.A. et la tachycardie sont constamment élevées en phase terminale.

A l'autopsie, on découvre une broncho-pneumonie.

En résumé, garçon de I4 ans atteint de P.A.I. à forme abdominale et surtout neurologique (quadriplégie, convulsions subintrantes). Décès dans un tableau neurologique gravissime.

Observation de DOLL (I958) (50) -

Petite fille de 6 ans qui, en raison de vomissements et de douleurs abdominales traînantes depuis 2 semaines, d'abord paroxystiques puis continues, subit une appendicectomie alors qu'elle est apyrétique et que ses urines sont rouge foncé. Dans les suites de l'intervention qui a mis en évidence un appendice sain, s'installent une quadriparésie flasque prédominant aux extrémités et une paralysie diaphragmatique, avec respiration intercostale uniquement et paradoxale. La déglutition est difficile. L'enfant est fébrile, tachycarde (I60) et anxieuse.

Le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente est confirmé par le taux élevé du P.B G et des porphyrines urinaires sur 24 h.

La paralysie respiratoire nécessite une ventilation assistée sur canule de trachéotomie durant 4 mois, date à laquelle elle récupère une capacité vitale de 50 %. Pendant ces 4 mois la recherche de P B G et de porphyrinurie reste positive, l'enfant reçoit de la thiamine. Six mois après le début, la marche est possible mais difficile. Les urines seront rouges de façon intermittente jusqu'au deuxième accès.

Il se produit huit mois après le premier, sous la forme de douleurs abdominales majeures, accompagnées d'émission d'urines rouges (P B G +++) et d'une hyperthermie. On constate alors une amyotrophie des membres inférieurs. L'enfant reçoit chlorpromazine et codéine. L'amélioration est rapide (une semaine).

Un troisième accès survient un an après le premier, associant épigastralgies, constipation, douleur des membres inférieurs et urines rouges. Sous chlorpromazine les symptomes rétrocèdent en 4 jours.

Un quatrième accès se produit 4 mois après le précédent sous la forme d'un tableau algique diffus (abdomen, thorax, membres) durant 4 jours.

L'enquête familiale: il n'y a pas de cas identique dans la famille. La recherche du P B G dans les urines de la mère est très positive.

En résumé, petite fille de 6 ans qui a présenté 4 accès de P.A.I. Le premier s'est compliqué d'une quadriparésie et d'une paralysie respiratoire dans les suites d'une appendicectomie. Il existe des séquelles respiratoires et neurologiques périphériques.

Observation de MAZAUD, GUIDICELLI et MOISSINAC (I958) (I4I) -

Fillette de IO ans, de race noire, qui présente depuis quelques jours des douleurs abdominales majeures à prédominance épigastrique et des vomissements incoercibles. L'enfant est cachectique. Ces douleurs abdominales paroxystiques sont apparues deux mois auparavant à l'occasion d'un épisode infectieux. L'examen viscéral est normal.

Trois jours après son entrée apparaît une paraplégie flasque globale et symétrique avec myalgies intenses et rétention d'urine. La sensibilité est normale. Il n'y a pas de trouble psychique.

Les urines sont porto. Elles orientent vers le diagnostic de P.A.I. confirmé par le test de WATSON et SCHWARTZ très positif et les dosages des porphyrines: uroporphyrine 8,7 mg/ IOO ml., puis I,4 et 0,8 - coproporphyrines I,2 mg/IOO ml. - P B G 3,8 u/cm3. La chromatographie met en évidence des uro et des coproporphyrines de type III.

Les paralysies s'étendent par la suite à la ceinture pelvienne, aux membres supérieurs. Une quadriplégie flasque s'installe ainsi en 4 jours. Elle prédomine au niveau des membres supérieurs, sur les segments distaux et sur les extenseurs. L'amyotrophie est rapidement considérable. Les autres signes persistent par poussées (douleurs épigastriques, vomissements, myalgies, urines porto). L'examen électrique des nerfs met en évidence une hypoexcitabilité et une réaction de dégénérescence au niveau des quatre membres.

La quadriplégie régressera très lentement. Un an après l'épisode, le déficit moteur persiste en grande partie, prédominant sur le radial et le S.P.E. avec amyotrophie séquellaire, mais la marche est possible.

L'enquête familiale: les parents et les quatre autres enfants ont un test de WATSON et SCHWARTZ négatif. Deux soeurs auraient cependant émis des urines rouges.

En résumé, forme abdominale et neurologique (quadriplégie) chez une fillette de IO ans, avec séquelle.

Observation de SEIDE (I958) (24I) -

Garçon de 4 ans qui, depuis 6 jours, présente une diarrhée et une hyperesthésie cutanée. Les urines sont rouges, non hématuriques mais la recherche de P B G est positive. Tout régresse sans traitement. Revu 3 ans plus tard il reste asymptomatique.

Observation de BLEIFER et ALPHAS (I959 (I9) -

Garçon noir de I4 ans chez lequel, à l'occasion de la découverte d'une P.A.I. typique chez son père, on trouve une notion de poliomyélite aiguë régressive à l'âge de 6 ans, des épisodes de faiblesse musculaire transitoires et totalement régressifs et une élimination anormale de P.B G en phase asymptomatique.

La fratrie est de 5 enfants; 4 ont été explorés. Chez une soeur aînée de I9 ans qui a présenté plusieurs accès douloureux abdominaux sévères et chez un frère asymptomatique de 6 ans, le P.B G urinaire est élevé. Il est normal chez un frère de 5 ans. En somme, au moins 3 des 5 enfants sont porteurs de la tare dont 2 ont une forme symptomatique.

En résumé, forme neurologique pure de P.A.I. chez un garçon de I4 ans.

Observation de GOLDBERG (I959) (75) -

Il s'agit de deux cas infantiles sur 50 cas au total. L'auteur ne détaille pas ces deux observations. Il s'agit:

- d'une fillette de II ans qui présente le tableau habituel de la P.A.I.
- d'un garçon dont l'affection débute à I3 ans et qui décède à I4 ans de paralysie respiratoire.

Ces deux enfants ont vu leur P.A.I. confirmée par les examens biologiques.

Observation de KEMPTON (I959) (I04) -

Fillette de I3 ans qui, depuis un an, présente des accès douloureux abdominaux récurrents avec vomissements, céphalées, fièvre et urines foncées. Ces accès sont assez violents pour motiver deux hospitalisations. C'est lors d'un troisième accès que le diagnostic de P.A.I. est évoqué et confirmé par les examens urinaires. Lors d'un quatrième accès elle présentera des paresthésies des pieds.

Observation de NORDOY (I962) (I63) -

Garçon de douze ans qui présente des douleurs abdominales puis des convulsions généralisées subintrantes. Au cours d'une scène abdominale évoquant une suboclusion intestinale on pratique une laparotomie. Les convulsions et des crises tétaniques reprennent. La rémission survient spontanément.

Le diagnostic de P.A.I. est affirmé par le taux urinaire élevé de P B G et d'uroporphyrine III. L'évolution est dominée par des troubles ioniques, dont essentiellement une hypokaliémie. Ils persistent malgré les apports hydroélectrolytiques intra-veineux et ne disparaissent que lorsque la rémission clinique survient.

Observation d'HENNESSY (I963) (92) -

Fillette de IO ans qui depuis I an présente des accès de douleurs abdominales péri-ombilicales associées à des céphalées, un syndrome dépressif, des hallucinations visuelles, une irritabilité, une agressivité et une faiblesse des membres inférieurs uni ou bilatérale plus ou moins marquée.

Les accès durent I à 2 heures mais se répètent tous les 4 à 5 jours. Leur fréquence va en s'augmentant. Ils ne sont pas accompagnés de vomissement ni de constipation. En raison des accès de troubles psychiatriques marqués, l'enfant reçoit chlordiazepoxide, trifluopérazine et imipramine. Elle n'a jamais reçu de barbituriques, ni de sulfamides.

L'examen met en évidence une hyporéflexie et une myopie sévère de l'oeil gauche. Durant son hospitalisation elle présente des périodes de confusion et on remarque que ses urines virent au brun foncé.

L'examen psychiatrique confirme la tendance névrotique à forme obsessionnelle. L'E.E.G. est normal.

Le diagnostic de P.A.I. est confirmé par le test de WATSON et SCHWARTZ pratiqué avec le butanol. Durant le séjour ce test se négativera par intermittence. Le P B G , l'A.A.L. et le taux d'uro et de coproporphyrines de 24 h. sont normaux lors d'un séjour ultérieur. Les phosphatases alcalines sont transitivement élevées et de façon isolée.

L'enquête familiale: aucun cas clinique de P.A.I. n'existe dans la famille. Le test de WATSON et SCHWARTZ est normal à plusieurs reprises chez les parents et les frères et soeurs, ainsi que l'uro et coproporphyrine de 24 h.

La chlorpromazine a été utilisée en raison de l'accroissement des douleurs, avec une cédation dans l'heure qui suit la prise. L'arrêt de ce traitement entraîne la reprise des troubles. Sous traitement prolongé, elle présente des accès de douleurs modérées et une persistance des troubles du comportement.

En résumé, fillette de IO ans qui présente une forme abdomino-psychiatrique de P.A.I.

Observation de BARLTROP (I964) (II) -

Garçon de 6 ans 9 mois dont la P.A.I. a été découverte fortuitement lors d'une amygdalectomie par dosage du P B G et des coproporphyrines urinaires.

Le début clinique se situe à 5 ans IO mois lors d'une angine, avec l'apparition de douleurs abdominales récidivantes et évoluant par accès, accompagnées d'asthénie, d'anorexie, de faiblesse musculaire et de vomissements. Chaque épisode dure deux à trois jours. L'amydalectomie est réalisée 9 mois après le début clinique. L'enfant présente cinq accès dans les 2 mois qui suivent l'intervention.

Le dernier accès qui motive l'hospitalisation s'accompagne d'urines brun foncé. L'examen abdominal et neurologique est normal. La T.A. est élevée à I3/9. Il existe une leucocytose (I2.000 GB/mm3). La plombémie (0,50 µg/ml.) et la plomburie (7,5 µg/24 h.) sont normales. La recherche de coproporphirinurie est négative malgré la coloration des urines.

Un mois plus tard, récidive des urines foncées à l'occasion d'une infection respiratoire. Les dosages urinaires sont très positifs: A A.L I8,4 mg/l., P.B.G. I4,7 mg/l., les coproporphyrines urinaires sont absentes.

L'enquête familiale: les parents sont en bonne santé. Un frère de I2 ans a présenté des douleurs abdominales par accès depuis un an. Un frère de II ans est aymptomatique.

Il est réalisé dans un premier temps un dosage de l'excrétion des précurseurs et de la coproporphyrine, puis un test au glycocolle. Le frère de I2 ans paucisymptomatique excrète plus d'A A L (6,9 µg/minute), de P.B G (4,9 µg/minute) et de coproporphyrines (0,9 µg/minute) que les témoins et que le propositus (A A L : 3 µg/minute; P B G : I µg/minute; coproporphyrines:0). Le frère de II ans asymptomatique, excrète autant d'A A L que le propositus (3,7 µ g/minute). Son excrétion de P B G (0,5 µg/minute) et de coproporphyrines nulles est normale et comparable à celle du propositus et à celle des témoins. Le test de charge au glycocolle (0,40/kg, recueil fractionné des urines sur 24 h.). Le propositus a une élimination de précurseurs plus importante que les deux frères et que les témoins. Les deux frères du propositus ont une élimination des précurseurs comparable à celle des témoins. Par contre, le propositus et son frère de I2 ans présentent une élimination accrue de coproporphyrines par rapport aux témoins.

En résumé, garçon de 6 ans 9 mois qui a une P.A.I. à forme abdominale. Un frère est atteint d'une forme abdominale et un autre frère, porteur de la tare.

Observation de HARBANS

Il s'agit d'un garçon de I2 ans, second d'une fratrie de 8, hospitalisé en raison de douleurs ombilicales d'apparition soudaine, d'intensité modérée et durant depuis 3 semaines. Elles sont accompagnées de constipation sans vomissement. Les antispasmodiques sont sans effet. L'enfant présente une tachycardie (I20) sans fièvre ni hypertension artérielle. L'examen abdominal est normal ainsi que l'examen neurologique. L'enfant est déshydraté, la natrémie est à I26 mEq/l. et la kaliémie à 3,2 mEq/l.

Les douleurs abdominales persistent par poussées. L'atropine est peu efficace. Au troisème jour d'hospitalisation apparaissent des convulsions qui cèdent avec du paraldéhyde et du phénobarbital. L'enfant devient alors violent et délirant,

ses urines sont foncées, la T.A. s'élève (I3 à I5) et une paraparésie flasque apparaît, associée à une hypotonie des membres supérieurs sans aréflexie.

Le diagnostic de P.A.I. est suspecté et confirmé par l'aspect des urines qui deviennent porto, après exposition à la lumière ou après chauffage en milieu acide, et fluorescentes en U.V. et par le test de WATSON et SCHWARTZ qui est très positif. Les porphyrines fécales sont augmentées. En reprenant l'interrogatoire, on apprend que les urines ont été rouges deux semaines auparavant.

Le phénobarbital est arrêté et remplacé par de la chlorpromazine. Les douleurs abdominales, les troubles mentaux, les signes neurologiques objectifs et l'H.T.A. régressent dans les jours qui suivent mais une faiblesse musculaire persiste au niveau des membres inférieurs. Le test de WATSON et SCHWARTZ reste et restera positif jusqu'au deuxième accès, trois mois plus tard avec une rétention d'urine, des douleurs abdominales et un état stuporeux et délirant. Il est déshydraté, le pouls est rapide (I30) et la T.A. est élevée (I6/9). Les membres supérieurs et inférieurs sont hypotoniques et aréflexiques. La quadriparésie prédomine sur les racines. L'enfant est réhydraté et reçoit de la chlorpromazine. Il s'améliore, puis au troisième jour d'hospitalisation une paralysie de la déglutition et diaphragmatique bilatérale s'installe sans trouble de conscience. L'enfant est traité aux corticoïdes. La paralysie bulbaire s'étend et l'enfant décède I2 jours après son entrée.

<u>L'enquête familiale</u>: dans la famille on note que la mère a fait plusieurs accès comprenant douleurs abdominales, faiblesse musculaire généralisée, constipation, troubles psychiques, parfois des convulsions et a émis des urines rouges. Le test de WATSON et SCHWARTZ est très positif chez elle. Trois frères sur huit ont eu une recherche négative de P B G

<u>En résumé</u>, garçon de I2 ans qui présente une P.A.I. à forme abdominale et neuropsychiatrique grave. Les paralysies évoluent en deux accès (paraparésie puis quadriplégie). Il décède, lors du deuxième accès, de paralysie respiratoire.

Observation de DELLA CASA (I966) (47) -

Fillette de II ans qui, depuis l'âge de 6 ans présente des douleurs abdominales très vives, constrictives, paroxystiques ou permanentes, de siège variable d'un accès à l'autre, souvent diffuses. Elles s'accompagnent d'anorexie et parfois de vomissements. La constipation est rare, par contre les selles sont le plus souvent diarrhéiques et parfois sanglantes. Les crises sont souvent annoncées par des troubles visuels ou par un malaise brutal, sans perte de connaissance.

Au cours de certains accès il existe un oedème du visage et de la partie inférieure du tronc, concomitant d'une oligurie ou, au contraire, une polyurie avec polydypsie et nycturie sans oedème.

L'examen abdominal est normal. L'enfant porte les traces d'une laparotomie pratiquée à l'âge de 8 ans pour un tableau abdominal pseudo-occlusif (adéno-lymphite mésentérique, oedème et hyperhémie mésentérique). Le foie déborde de trois travers de doigt sans subictère.

La force musculaire est très diminuée de façon globale, avec hyporéflexie et amyotrophie sans parésie nette. L'enfant est apathique, présente des paresthésies et des douleurs radiculaires des membres inférieurs très violentes.

Les urines sont de coloration normale. Les fonctions hépatiques sont perturbées.

En raison d'un microvoltage dysrythmique rapide de l'E.E.G., un traitement à l'éthosuccimide et aux hydantoïnes est institué. Dans les heures qui suivent apparaissent un malaise avec des vomissements, une pâleur, une tachycardie, une dysarthrie et des urines porto. Le diagnostic de P.A.I. est confirmé par les examens urinaires: A.A.L 4,I mg/24 h., P B G 5 mg/24 h., uroporphyrines 2,24 mg/24 h., coproporphyrines 0,27 mg/24 h.

L'évolution ultérieure sera marquée par la constitution d'une monoplégie flasque du membre inférieur gauche.

L'enfant présente par ailleurs un nanisme harmonieux (taille à - 5 D.S.) avec âge osseux correspondant à l'âge taille. Il est apparu en même temps que les premières douleurs abdominales.

L'enquête familiale: Les parents sont apparentés au premier degré et sont asymptomatiques comme un frère et une soeur. Par contre, une soeur aînée de I6 ans présente une P.A.I. typique dont le début se situe à IO ans et confirmée par les dosages urinaires. Un frère est décédé à huit mois au cours d'une convulsion.

En résumé, fillette de II ans, atteinte d'une P.A.I. à forme abdominale, associée à une monoplégie flasque. Les anticomitiaux ont eu chez elle, comme chez une soeur aînée, un rôle déclenchant typique.

Observation de FERNANDEZ ALVAREZ (I967) (62) -

Il s'agit d'un garçon de IO ans qui présente des troubles psychiatriques qui ont débuté à 5 ans sous l'effet d'une grande frayeur. Il s'agit de crises d'angoisse extrême avec sensation de mort et rubéfaction du visage, en recrudescence depuis 5 mois. Elles sont parfois déclenchées par une prise médicamenteuse ou par des situations claustrophobiques. L'interrogatoire permet de retrouver la notion de crises douloureuses abdominales très violentes, avec vomissements et prostration, évoluant par accès (un tous les 3 à 4 mois) depuis l'âge de 4 ans. Elles s'accompagnent de diarrhée alors que lors des rémissions une constipation opiniâtre s'installe. Les urines sont rouges durant les accès. Ces accès sont moins fréquents depuis 2 ans.

L'examen neurologique de l'enfant est normal. Le diagnostic de P.A.I. est évoqué et confirmé par un test de provocation au secobarbital. Il s'ensuit une crise d'angoisse avec sensation de mort, tremblement, sueurs, rubéfaction du visage et urines rouges; mais il n'y a ni douleur abdominale, ni vomissement, ni paralysie. Sur ces urines le test de WATSON et SCHWARTZ est très positif (+++).

L'enquête familiale: la mère âgée de 4I ans présente depuis l'âge de 27 ans des accès d'adynamie motrice des membres inféfieurs, associée à un syndrome dépressif important et à l'émission d'urines rouges. Un de ces accès a été déclenché par une prise médicamenteuse. La récupération motrice se fait en un mois.

Le test de WATSON et SCHWARTZ est positif (++).

Le père âgé de 4I ans est dépressif et vomit fréquemment. Le test de WATSON et SCHWARTZ est positif (++).

Un frère de 7 ans est sain.

En résumé, garçon de IO ans qui présente une P.A.I. à forme abdominale et surtout psychiatrique. Il existe peut-être une double hérédité.

Observation de GOODALL (I967) -(78) -

Garçon de 2 ans 9 mois hospitalisé pour des douleurs abdominales violentes, paroxystiques, et des vomissements. Deux jours avant il avait pris un sulfamide.

Cet enfant est par ailleurs porteur d'une maladie de Hirschprung, diagnostiquée à 6 semaines et traitée d'abord médicalement (lavements et phénobarbital), puis chirurgicalement (colostomie, rectosigmoïdectomie, fermeture de la colostomie). Les anesthésies pratiquées sans barbiturique se sont déroulées sans incident. En raison de la persistance d'une constipation et de douleurs coliques, l'enfant prend néostigmine et sulfate de magnésium.

Lors de son hospitalisation on note un état semi-comateux, un myosis, une pâleur, une hypersudation et hypersialorrhée. L'enfant n'est pas fébrile, la T.A. est à IO/6, le pouls à 60. Par contre il existe une hypotonie diffuse et une aréflexie au niveau des membres inférieurs (paraparésie)

La néostigmine est arrêtée: la pupille se dilate, il sort de son semi-coma mais il est irritable et en mauvais état général. Les douleurs abdominales, les vomissements et la constipation persistent. Il urine rouge (ces urines ne sont pas hématuriques). Le pouls s'accélère (I80) et la T.A. s'élève (I2/8). Il existe des troubles ioniques: natrémie I24 mEq/l et urée I g/l., densité urinaire I.030.

Le test de WATSON et SCHWARTZ positif, le taux d'A A L urinaire à 9,2 mg/l. et de P.B G à 5,2 mg/l., confirment la P.A.I. Les porphyrines fécales sont peu élevées.

Le traitement a consisté en une réduction des apports liquidiens en raison de la suspicion d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'A.D.H.? associée à la chlorpromazine et au chloral.

Tout rentre dans l'ordre en 7 jours avec normalisation de l'A A L et du P.B G La néostigmine est reprise en raison de la constipation.

L'enquête familiale: les parents ont à plusieurs reprises un taux d'A A L et de P B G urinaire normal. Il n'y a aucun antécédent clinique évocateur de P.A.I.

En résumé, garçon de 2 ans 9 mois qui présente une P.A.I. à forme abdominale et neuropsychique, avec troubles ioniques lors des accès. Par ailleurs il a subi plusieurs anesthésies pour une maladie de Hirschprung sans incident. De même une absorption prolongée de phénobarbital n'a pas engendré de crises.

Observation de GUPTA et Coll (I967) (84) -

Fillette de I3 ans qui présente depuis trois semaines sur un mode d'installation progressive:

- des douleurs abdominales sévères évoluant par accès sans vomissement ni constipation,
- une quadriparésie flasque prédominant au niveau des pieds et des mains, sur les extenseurs et associée à des difficultés respiratoires et phonatoires. L'enfant est polypnéique et tachycarde, grabataire avec pieds et mains tombantants. Les urines virent au rouge foncé. La P.A.I. est confirmée par le test de WATSON et SCHWARTZ. Elle est traitée par corticoïdes et vitamines BI et B I2. Les douleurs abdominales disparaissent mais la quadriparésie ne régresse que partiellemnt. On retrouve dans ses antécédents, à l'âge de II ans, un accès abdominal et neurologique identique mais entièrement régressif.

A l'âge de I5 ans, nouvel accès abdominal douloureux avec vomissemnts et constipation, avec un test de WATSON et SCHWARTZ très positif. On constate alors un retard pubertaire et une atteinte neurologique flasque périphérique séquellaire. La scène digestive régresse en même temps que le test de WATSON et SCHWARTZ se négative.

L'enquête familiale: révèle qu'il n'y a aucun cas semblable dans la famille. Le test de WATSON et SCHWARTZ est négatif chez les parents et les frères et soeurs.

En résumé, fillette de I3 ans atteinte de P.A.I. à manifestations abdominales et neurologiques (quadriparésie, parésie respiratoire). Elle présente des séquelles neurologiques.

Observation de S. HOTZ (I967) (96) -

Fillette de I2 ans hospitalisée en I938 pour des douleurs abdominales, vomissements et céphalées à répétition. L'enfant présente un tremblement fin des mains puis, à la suite d'une P.L. qui ramène un L.C.R. normal, une convulsion généralisée. L'enfant reste comateuse pendant une semaine puis se réveille progressivement tout en restant somnolente, aréactive et catatonique. Un mois après le début le diagnostic de P.A.I. est suspecté lorsqu'on constate que les urines virent au rouge à la lumière. Le diagnostic est confirmé par la recherche d'uro et de coproporphyrines urinaires, réaction qualitative très positive. Le pouls est accéléré (I40) et il existe une polynucléose (II.I50). L'enfant est apyrétique.

L'évolution ultérieure est marquée par un arrêt du développement intellectuel, un retard scolaire, des troubles du caractère et de l'humeur (infantilisme, amnésie) et des terreurs nocturnes. Elle fait plusieurs séjours dans les années qui suivent dans des institutions pour épileptiques. En réalité les E.E.G. n'ont jamais mis en évidence des signes épileptogènes. Malgré cela 20 ans après le début, à 32 ans, un traitement anticomitial est institué (hydantoines). Ce traitement améliore les troubles nocturnes.

A l'âge de 36 ans, elle est hospitalisée en milieu neuropsychiatrique: on note l'absence de signe neurologique objectif, sauf un tremblement grossier de la main droite, des troubles psychiques, un retard intellectuel (QI=80), des troubles de mémoire, des perturbations électroencéphalographiques mineures sans signe épileptogène.

A la suite d'une P.E.G. qui montre une dilatation ventriculaire globale, la malade présente une montée fébrile, une ataxie et des urines qui se colorent en rouge. Les urines contiennent du P.B G., de l'uro et de la coproporphyrine. Il n'y a ni douleur abdominale, ni tachycardie, ni signe neurologique. En deux semaines tout se normalise, y compris les urines et un an après on pratique à nouveau des analyses urinaires: P B.G I,38mg/l., A A L. 7 mg/l., uroporphyrine négative, coproporphyrine 260 µg/l., la charge au glycocolle (50 g.) ne provoque pas d'élévation de l'A.A L , du P B G et des porphyrines.

L'enquête familiale: plusieurs parents sont atteintes de porphyrie,

- deux demi-soeurs (le père est commun, non exploré).
- deux cousines et deux petites cousines germaines.

En résumé, fillette de I2 ans atteinte d'une P.A.I. à manifestations abdominales mais surtout neurologiques (convulsions, coma). Des séquelles psycho-intellectuelles persistent à l'âge adulte. Sur 5 enfants issus du même père, 3 sujets sont atteints.

Observations de SHARMA et Coll (I970) (I97) -

Première observation:

C'est un garçon de 9 ans, hospitalisé pour hyperthermie, douleurs abdominales avec vomissements et constipation évoluant depuis IO jours. L'enfant a reçu depuis l'âge de 4 ans à plusieurs reprises du phénobarbital et de l'éphédrine pour des crises d'asthme. Il a subi une amydalectomie sans incident à l'âge de 6 ans. L'enfant est déshydraté. Le pouls et la T.A. sont normaux. On note une hyperesthésie. L'examen abdominal est normal ainsi que l'examen neurologique.

L'enfant est réhydraté et il reçoit de l'atropine. Les douleurs abdominales et les vomissements persistent puis apparaissent des convulsions généralisées, récidivantes, traitées à chaque fois par le phénobarbital. En 48 heures l'état de conscience se dégrade, la T.A. s'élève (I8/I2) et les urines deviennent très colorées. Le diagnostic de P.A.I. est évoqué et confirmé par le dosage du P B G et des porphyrines

urinaires. Les urines donnent une fluorescence rouge en U.V.

L'enfant reçoit alors de la chlorpromazine, de la réserpine, de la thiamine et de l'acide panthoténique en même temps que les apports liquidiens sont réduits.

Malgré cela survient un arrêt respiratoire avec bradycardie, troubles de la déglutition et coma. Au bout de 48 h. l'état respiratoire et de conscience s'améliore et les urines redeviennent normales.

Deuxième observation:

Il s'agit de la soeur du précédent, âgée de I2 ans. Elle présente des douleurs abdominales, de la fièvre, des vomissements depuis IO jours. Il s'agit de la première crise.

L'examen est normal, sauf une H.T.A. à I6/IO.

Le test de WATSON et SCHWARTZ est positif et les porphyrines urinaires sont augmentées.

Elle reçoit le même traitement que son frère et les signes régressent.

L'enquête familiale: il n'y a aucun antécédent de P.A.I., mais la mère a un test de WATSON et SCHWARTZ positif ainsi qu'un frère âgé de 7 ans. La fratrie de 7 comprend donc 3 porteurs de la tare.

En résumé, P.A.I. familiale chez un frère (9 ans) et une soeur (I2 ans). Tous deux présentent la symptomatologie abdominale. Le frère présente en outre une forme neurologique (convulsion et paralysie respiratoire).

Observation de KREIMER-BIRNBAUM et Coll (I97I) (IIO) -

Garçon de 4 ans 9 mois hospitalisé pour cpnvulsions dont la première se situe 3 mois auparavant. L'E.E.G. met en évidence une épilepsie et un traitement de diphenylhydantoïne et de butobarbital est prescrit. Lors de ce séjour les urines sont claires.

L'enfant est de nouveau hospitalisé à l'âge de 5 ans 9 mois pour température, anorexie, vomissements, douleurs abdominales paroxystiques violentes et des troubles de comportement (léthargie, démarche titubante). Les urines sont rouges. Il est déshydraté, amaigri, pâle et indifférent. Le pouls est à

I20, la T.A. à I3/8. La peau est normale. L'examen abdominal est normal. La force musculaire des 4 membres est diminuée sans aréflexie.

Le diagnostic de P.A.I. suspecté est confirmé au quatrième jour (les barbituriques sont alors suspendus). Le test de WATSON et SCHWARTZ est très positif ainsi que le test de Rimington (porphyrinurie +).

Les convulsions récidivent alors qu'il existe une T.A. à I5/I2 et des troubles hydro-électrolytiques: natrémie I36 puis I29 mEq/l., chlorémie 94 puis 90 mEq/l., kaliémie 4 puis 3,2 mEq/l. La densité urinaire est de I.03I. Les liquides sont alors réduits car un syndrome de sécrétion inappropriée d'A.D.H. est soupçonné. L'H.T.A. est réduite par de la réserpine I.M. L'état de conscience s'améliore mais les accès douloureux abdominaux et des extrêmités récidivent, avec délire et démarche ataxique. L'incontinence urinaire et fécale persiste.

Trois semaines après le début l'enfant est plus alerte et peut marcher mais on note un signe de ROMBERG. Il reçoit réserpine et diphenylhydantoïne. En phase de rémission le test de WATSON et SCHWARTZ est négatif, l'A A L et le P B G urinaires sont respectivement à I,3 et 0,9 mg/24 h. dans un premier temps puis s'élèvent anormalement (4 et II,5 mg/24 h.) alors que l'enfant présente une crise convulsive hyperthermique et des troubles du comportement.

A l'âge de 6 ans I/2, après une infection respiratoire surviennent des troubles de la marche, une anorexie, des vomissements, des douleurs abdominales et des myalgies. Les urines sont rouge foncé. L'enfant est incontinent et oligurique mais le ionogramme est normal. La T.A. s'élève par accès (réserpine). L'enfant est irritable, présente des tics et ses réflexes ostéotendineux sont diminués. Lors de ces accès l'A A.L. (38 et 44 mg/24 h.), le P.B G (76 et 65 mg/24 h.) et les porphyrines (2 et 8 mg/24 h.) sont très élevés; en rémission: A A L (0,6 à I,5 mg/24 h.), P B G (0,5 à I,4 mg/24 h.) et porphyrines (0,08 à 0,I7 mg/24 h.) se normalisent. Les coproporphyrines et les protoporphyrines fécales sont normales (4 et 29 µg/g. de selle sèche) aussi bien en accès qu'en rémission. Un traitement de l'A.M.P. commencé en phase d'amélioration n'a pas entraîné

une accélération de l'évolution.

L'enfant revu au bout de deux ans n'a pas présenté de nouvel accès.

L'enquête familiale: il n'existe aucun antécédent clinique de P.A.I.

Les dosages de base (A A L , P B G , porphyrines urinaires et fécales) sont normaux, sauf chez un demi-frère de I5 ans (A A L.I,6 mg/24 h., P B G. 4,I mg/24 h.).

Au cours du test au glycocolle (0,4 g/kg.), le propositus, un frère, un demi-frère et une soeur ont une augmentation d'A.A L. et de P.B G comparable aux témoins. Seul le propositus et sa soeur ont une augmentation des coproporphyrines urinaires.

En résumé, garçon de 5 ans 9 mois qui présente 3 accès de P.A.I. à forme abdominale et neuropsychiatrique (convulsions). Un demi-frère est peut-être atteint d'une forme latente.

Observation de MENDOZA (I97I) (I44) -

Fillette de I2 ans hospitalisée en raison de desydratation par vomissements incoercibles durant depuis 3 jours. En outre, elle présente des douleurs abdominales et des urines rouges. Elle a présenté une crise identique à 3 ans et demi et à IO ans. Cet accès est concomitant d'une otite suppurée.

L'enfant présente un retard psychomoteur (QI=50) avec un strabisme interne droit, des fibrilations de la langue et une hypertonie pyramidale avec hyperreflectivité rotulienne, signe de Babinski, clonus de la rotule du genou et pieds varus. L'enfant n'a pas souffert à la naissance. Une autre cause d'encéphalopathie est éliminée.

La T.A. est à IO/6. Elle n'est pas fébrile. Les urines contiennent de l'albumine.

L'enfant est réhydratée. Les signes digestifs disparaissent en quelques jours et les urines s'éclaircissent en une semaine.

Le diagnostic de P.A.I. est confirmé par la mise en évidence, de façon répétée dans les urines de P B G et de coproporphyrines de type I et III. Une intoxication au plomb est éliminée.

Il n'y a pas d'antécédent de P.A.I. dans la famille.

En résumé, fillette de I2 ans qui a présenté 3 accès de P.A.I. à forme abdominale, un retard psychomoteur et des signes neurologiques pyramidaux probablement séquellaires.

Observation de BENNANI KAMANE (I972) (I7) -

Jeune fille de I5 ans et demi hospitalisée en raison de violentes douleurs abdominales, de vomissements, d'une constipation et d'une fièvre. Ces symptomes sont apparus après une prise répétée de noramidopyrine laquelle est poursuivie en raison de la recrudescence des douleurs. A la perception d'une masse abdominale gauche on pratique une laparotomie. Elle est négative.

Une semaine après, à l'occasion d'un sondage pour rétention urinaire, crise convulsive gauche puis généralisée. Ls urines sont rouges mais si elles contiennent de l'albumine elles ne sont pas hématuriques. Les réflexes rotuliens sont abolis le lendemain de la crise. Apparaissent des paresthésies et une diplopie.

De façon concomitante de la crise il existe une hypochloronatrémie (I20 mEq/l. et 80 mEq/l.) et une hypokaliémie (2 mEq/l.); L'E.E.G. fait 3 jours après la crise ne montre qu'une hyperexcitabilité globale à prédominance gauche.

Un traitement barbiturique est institué (IO gg. de phénobarbital par jour). Des troubles du comportement apparaissent et s'accentuent (hallucinations, somnolences, apathie, refus alimentaire, tentative de défenestration, de fugue) ainsi que les douleurs abdominales et la constipation. Les troubles ioniques persistent (natrémie entre I29 mEq/l. et I24 mEq/l., chlorémie 90 mEq/L., kaliémie 3 mEq/l.). La T.A. s'élève (I5/IO) ainsi que la température. Les convulsions récidivent. On adjoint au phénobarbital, diazépam, lévomépromazine et méprobamate. L'enfant est considérée comme hystérique. L'hypochloronatrémie résiste aux apports parentéraux.

Un mois après le début de l'épisode, après un gavage, arrêt cardio-respiratoire brutal et prolongé qui nécessite une intubation et qui confirme la fausse route; une ventilation assistée (V.A.). L'état neurologique d'abord catastrophique

s'améliore avec récupération partielle de la conscience, mais lorsqu'on tente de sevrer l'enfant du respirateur au troisième jour de V.A. on constate une paralysie respiratoire par paralysie diaphragmatique et un encombrement pharyngé. Parallèlement il existe une quadriplégie flasque symétrique qui, au niveau des membres supérieurs, prédomine sur les fléchisseurs. Une amyotrophie considérable et diffuse s'installe très rapidement. La T.A. est à I6.

Le diagnostic de P.A.I. est évoqué et confirmé par les examens urinaires: A A L 80 mg/l., P.B G 25,8 mg/l., uroporphyrine 2 mg/l., coproporphyrine 0,85 mg/l. Ce diagnostic amène à suspendre les barbituriques et à reprendre l'interrogatoire: appendicectomie sans problème à 8 ans, ainsi qu'une biopsie ganglionnaire cervicale à IO ans. Des troubles du caractère sont apparus depuis l'âge de I4 ans (tendance dépressive et "hystérique"). A l'âge de I2 ans elle a émis des urines rouges. De l'âge de 7 ans I/2 à l'âge de II ans I/2, elle a fait une dizaine de crises convulsives. Un traitement anticomitial a peut-être été pris.

L'évolution ultérieure est la suivante: quadriplégie persistante, paralysie respiratoire persistante nécessitant une V.A. permanente. Alternance de coma et de semi-conscience. Les tracés E.E.G. sont pauvres. Les troubles métaboliques persistent durant toute la survie:

- hyponatrémie avec diabète sodé et densité urinaire de I.IO5 à I.035. Il n'existe pas d'hémodilution (hyperprotidémie) et les apports supérieurs aux pertes urinaires. L'aldostéronurie est élevée (94 g/24 h.).

- hypokaliémie malgré des apports supérieurs aux pertes urinaires et tendance à l'alcalose métabolique.

- apparition d'une insuffisance rénale avec azotémie maxima à I,6 g/l., azote urinaire à 5 g/l.,clearance crétinine à 20 ml/mn. et uricémie de 70 à 95 mg/l. Cette insuffisance rénale est apparue 3 semaines après le début du syndrome paralytique. Elle est peut-être due à la gentalline utilisée à très forte dose.

Les complications infectieuses broncho-pulmonaires dominent l'évolution: broncho-pneumonie bilatérale à pyocyanique qui guérit sous antibiotique.

L'enfant décède I mois après l'apparition de la paralysie respiratoire, après une aggravation de l'état neurologique et une extension bulbaire (bradycardie, collapsus cardiovasculaire).

L'enquête familiale: le père a émis à plusieurs reprises des urines rouges. Ses taux d'A A L et de P B G sont anormaux (5,6 et I9,7 mg/24 h.). Un fils de II ans I/2 présente une forme latente (A A L. 3,4 mg/24 h., P B G 6,80 mg/24 h., uroporphyrines 0, coproporphyrines 0,035). Trois autres enfants de I4, 8 et 5 ans sont apparemment sains.

En résumé, jeune fille de I5 ans qui est atteinte d'une P.A.I. grave à forme essentiellement neurologique (convulsion, quadriplégie, paralysie respiratoire fatale). Des troubles ioniques évoquent un syndrome de sécrétion inappropriée d'A.D.H. Une insuffisance rénale modérée émaille l'évolution fatale.

Observation de GATFIELD et Coll (I972) (70) -

Garçon né avec un Apgar à IO qui à l'âge de I jour I/2 présente une quadriplégie flasque brutale, sans paralysie diaphragmatique ni abdominale, mais avec une hypoesthésie cutanée généralisée. Aucune cause n'est trouvée, notamment la porphyrinurie est nulle. La mère n'a pas absorbé de barbiturique.

La récupération motrice se fait progressivement: au deuxième mois seule persiste une paralysie des extenseurs de la main; au troisième mois la force musculaire est normale mais il persiste une aréflexie; au huitième mois les réflexes sont vifs mais il n'y a pas de spasticité et la quadriplégie a totalement régréssé.

A l'âge de 2 ans I/2 il subit une sections des tendons d'Achille sous anesthésie générale, sans incident.

A l'âge de 7 ans le développement psycho-moteur est retardé (QI=60) et l'enfant présente des troubles du comportement (hyperkinésie, attitude destructrice), des troubles du

langage et une hypoacousie. Il a présenté de fréquents accès abdominaux douloureux mais pas d'épisodes paralytiques.

L'examen neurologique est normal. Il n'y a ni anomalie cutanée, ni dentaire, ni hépatosplénomégalie. La coproporphyrinurie est élevée (I3I5, 2340, I500 µg/24 h.) et le diagnostic de porphyrie est confirmé par l'élévation de l'A A L urinaire (66 et II,2 mg/24 h.). Le P B G urinaire est normal ainsi que les coproporphyrines fécales (I et I,I µg/g. de selle sèche). Les protoporphyrines sont normales dans les selles (I2,I et I2,6 µg/g. de selle sèche) mais élevées dans les G.R. (400, 422, 6I0 µg/I00 ml. de G.R.).

La plombémie (< I0 µg/I00 ml.) et la plomburie (< 50 µg/l.) sont normales. La thyroxine liée aux globulines est élevée (I8 µg/I00 ml.) mais T^3 est normal. Il existe une hyperleucocytose.

L'enquête familiale: les parents sont d'origine hollandaise. Il n'y a pas d'antécédents cliniques de P.A.I. dans la famille mais une photosensibilité chez la mère et la grand-mère paternelle.

Le frère et la soeur du propositus ont des taux d'A.A.L. et de P B G et de coproporphyrines urinaires normaux ainsi que la mère. Le père a un taux limite d'A A L (5,8 mg/24 h.), et une coproporphyrinurie à 260 µg/24 h.

En résumé, garçon de 7 ans qui a présenté une quadriplégie néonatale transitoire sans porphyrinurie. A l'âge de 7 ans on constate un retard mental, des troubles du comportement et des anomalies biologiques en faveur d'une porphyrie aiguë.

Observation de MEHROTRA et Coll (I972) (I43) -

Garçon de I0 ans qui présente depuis l'âge de 7 ans des accès comprenant:

- des douleurs abdominales aiguës. Les douleurs sont toujours périombilicales, paroxystiques et d'intensité variable. Elles s'accompagnent de vomissements et de constipation. Elles sont insensibles à n'importe quelle drogue qui au contraire

peut les aggraver ou les faire apparaître.

- une paraplégie qui prédomine au niveau des extrémités avec pieds tombants et qui rend la marche soit impossible, soit difficile (steppage). Cette paraplégie régresse chaque fois complètement.
- des urines rouges qui deviennent porto sous la lumière.
- de la fièvre.

Chaque accès dure de quelques heures à quelques jours. Leur fréquence s'accentue.

Au cours d'un accès on note une tachycardie (I40), une irritabilité.

Le diagnostic de P.A.I. est confirmé par la mise en évidence du P B G dans les urines par le test de WATSON et SCHWARTZ.

L'évolution est marquée par la disparition complète des symptomes digestifs et par la récupération complète de la force musculaire des membres inférieurs.

L'enquête familiale: un oncle maternel présente la même symptomatologie.

En résumé, garçon de IO ans qui, depuis 3 ans, présente des accès abdominaux et paraplégiques de P.A.I. Les symptomes neurologiques régressent entièrement après chaque épisode.

Observation de KUCERA et URBANOVA (I973) (II2) -

Garçon de 9 ans I/2 hospitalisé pour asthénie, anorexie, céphalées, vomissements, vertiges avec chutes, obnubilation et fièvre.

L'enfant est déshydraté. Le pouls est rapide à I30. L'état neurologique est préoccupant: prostration et aréactivité qui vont en s'aggravant.

Il existe une leucopolynucléose (I6.400/mm3). Au troisième jour d'hospitalisation le diagnostic de P.A.I. est établi sur la réaction d'Ehrlich très positive (les urines sont claires).

L'état neurologique s'aggrave deux jours après une P.L. Au 4ème jour, apparition d'une quadriparésie flasque avec aréflexie généralisée mais prédominant aux membres supérieurs. L'enfant est hyperesthésique et présente des algies diffuses. A partir du 5ème jour, les mouvements des membres supérieurs sont possibles mais ils sont incoordonnés et l'enfant tremble. La récupération sera complète à ce niveau au I6ème jour. La récupération au niveau des membres inférieurs est plus lente. L'amyotrophie est importante. L'enfant se remet à parler avec une voix nasonnée. Il conserve une hyperesthésie et des douleurs à la pression des muscles. Son humeur est instable.

Au I7ème jour, nouvel accès avec fièvre, douleurs abdominales extrêmes, vomissements et constipation. LA T.A. s'élève (I4/IO) et les urines apparaissent foncées. La réaction d'Ehrlich est positive et la présence de P B G est confirmée. L'amélioration clinique se fait en 3 jours. L'enfant devient euphorique.

Au 25ème jour, l'enfant marche de façon instable. Les porphyrines restent présentes dans les urines. Nouvel épisode transitoire de troubles de la marche avec ptosis I5 jours après à l'occasion d'une parotidite.

Revu 6 mois après, l'état neurologique est normal et les porphyrines ne sont plus présentes dans les urines.

Il n'y a pas d'antécédent de P.A.I. dans la famille.

En résumé, garçon de 9 ans qui présente une P.A.I. à forme abdominale et neurologique (quadriparésie régressive). Trois accès se sont produit en 40 jours.

Observations de REDDI et Coll (I973) (I78) -

Première observation:

Fillette de 8 ans hospitalisée pour des douleurs abdominales sévères et des vomissements remontant à 3 jours.

L'examen somatique est normal: aucun signe neurolgique.

Les urines sont claires mais se colorent en rouge sous la lumière.

Le test de WATSON et SCHWARTZ est positif chez l'enfant dans les urines et les porphyrines fécales sont augmentées.

Les symptomes s'améliorent avec antispasmodiques et chlorpromazine au bout d'une semaine.

Sa soeur aînée est décédée dans des conditions semblables. Son père présente des douleurs abdominales récurrentes depuis l'enfance. Le test de WATSON et SCHWARTZ est positif chez celui-ci.

Deuxième observation:

Fillette de 3 ans hospitalisée pour des douleurs abdominales et des vomissements remontant à 4 jours.

Les urines sont rouges et le test de détection du P B.G est positif.

Les symptomes s'estompent avec la chlorpromazine.

Il n'y a pas d'antécédent familial.

Troisième observation:

Garçon de II ans hospitalisé pour coliques néphrétiques. Ce sont des douleurs abdominales sévères et paroxystiques avec vomissements et polakiurie depuis 5 jours.

L'examen abdominal est normal mais douloureux, la T.A. est à I6/IO.

Les urines sont rouges et le test de WATSON et SCHWARTZ est positif.

Il s'améliore en 4 jours avec antispasmodique, chlorpromazine, réserpine et réhydratation. Les urines redeviennent normales.

Dans ses antécédents, ses deux frères sont décédés, au cours de convulsions; l'un à 6 mois, l'autre à I4 ans.

RESUME DES SIGNES BIOLOGIQUES DES TROIS OBSERVATIONS -

	Cas n° I		Cas n° 2		Cas n° 3	
	accès	rémission	accès	rémission	accès	rémission
Urines						
CoproP.	+	-	+	-	+	-
UroP.	+	-	+	-	+	-
P.B.G.	+	-	+	-	++	-
Selles						
CoproP.	+	-	+	-	++	-

Observation de BARCLAY (I974) (9) -

Garçon de II ans 2 mois hospitalisé pour douleurs abdominales, constipation et pour une crise convulsive généralisée. A l'âge de 9 ans 9 mois, il avait été hospitalisé en milieu chirurgical pour douleurs abdominales droites et vomissements. Le diagnostic d'adénite mésentérique avait été fait sans laparotomie. Il présente un retard scolaire et des troubles du comportement.

L'enfant est apyrétique, se plaint d'algies diffuses. L'abdomen douloureux est souple. La T.A. est à I4,5/II. Le pouls est à I20. Les urines sont rouge clair.

Un état de mal convulsif généralisé avec paralysie faciale gauche se produit, concomitante de troubles ioniques; natrémie à I28 mEq/l. et chlorémie à 9I mEq/l. Cet état de mal cède au bout de I2 heures avec diazepam, phénobarbital et phénytoïne. L'H.T.A. résiste au pentaméthonium et, 4 jours après l'entrée, les troubles ioniques persistent (natrémie II0 mEq/l, chlorémie 78 mEq/l.). La kaliémie est normale. L'urée sanguine s'est normalisée (de 0,60 à 0,30/l). L'enfant est hydraté avec un apport de sel normal. Il reçoit en plus de la dexamethasone.

C'est au 5ème jour d'hospitalisation que le diagnostic de P.A.I. est fait: les urines virent au rouge foncé sous la lumière et le test de dépistage du P B G. est très positif mais la porphyrinurie est nulle. Le phénobarbital est remplacé par la chlorpromazine, sans effet sur les convulsions qui récidivent dans un contexte d'hypochloronatrémie persistante. Par contre l'état de conscience se dégrade.

Un traitement chélateur est institué au 6ème jour (versonate sodique de calcium) pour une durée de 5 jours (la plombémie est à 28 µg/I00 ml.). Dès le lendemain l'enfant s'améliore mais il reste confus bien que moins adynamique, alors que les porphyrines sont pour la première fois élevées dans les urines. Sous ce traitement se produisent des hallucinations réduites par la chlorpromazine. Les signes neurologiques ainsi que l'H.T.A. disparaîtront progressivement et complètement en I mois. Les urines contiennent encore du P.B G et des porphyrines en excès malgré la guérison clinique. L'E.E.G. montre des signes épileptogènes.

L'enquête familiale: il n'y a aucun antécédent de P.A.I. dans la famille. Le père de l'enfant, d'origine anglo-saxonne, élimine du P.B G dans ses urines alors qu'il est asymptomatique. La soeur cadette du propositus n'élimine ni P B G , ni porphyrie.

Rn résumé, garçon de II ans qui présente une forme abdominale et neuropsychiatrique de P.A.I.(convulsions) avec hypochloronatrémie.

Observation de MANDEL et Coll (I974) (I32) -

Il s'agit d'un nourrisson de 2 mois qui a présenté une crise de P.A.I.

La P.A.I. est confirmée par une élimination urinaire importante de P B.G , d'A A L et de porphyrines, et par l'abaissement de l'activité de l'U P G -I-synthétase érythrocytaire. (0,40 - 0,34 - 0,43 nM/mn/IO hématies - normale: 0,855±0,092)

Observation de WHITELAW (I974) (230) -

Fillette de II ans hospitalisée pour douleurs abdominales, vomissements, constipation et douleurs des membres inférieurs remontant à 2 semaines.

L'enfant est déshydratée et apathique, le pouls est à I20 et la T.A. à I4/II. L'examen abdominal et neurologique est normal. Les urines deviennent rouges sous la lumière. Le diagnostic de P.A.I. est confirmé par l'élévation du P B.G (40 mg/24 h.). Il n'y a ni porphyrinurie, ni augmentation des porphyrines fécales. Tout rentre dans l'ordre au bout de IO jours.

Au cours des deux années qui suivent, elle présente deux accès identiques et c'est à la suite du 3ème épisode que l'on trouve une urée sanguine à 0,58 et 0,65 g/l., une clearance de la créatine à 25 ml/mm. et une uricémie à 76 mg/l. La T.A. est normale entre les accès. Le ionogramme est normal par ailleurs. Les urines ne contiennent ni albumine, ni cellules. L'U.I.V. est normale.

Une hypercholestérolémie persistante est retrouvée sur plusieurs examens (de 2,85 g à 3,40 g/l.) avec des triglycérides normaux (0,6 à 0,9 g/l.). Les lipoprotéines de haute densité (α lipoprotéines) sont élevées (I,I7 g/l.); les lipoprotéines de densité basse (β lipoprotéines) sont à la limite supérieure (I,I5 g/l.) et les lipoprotéines de très basse densité (pré β lipoprotéines) sont normales (0,23 g./l.). On note une augmentation des globulines (42 g/l.) et notamment des gamma globulines (IgG élevées 20 g/l.; IgM élevées 3,I5 g/l., IgA normales). La thyroxine liée aux globulines est élevée mais T4 libre; ITL et fixation thyroïdienne sont normales.

Il n'y a pas d'antécédent familial de P.A.I.

En résumé, fillette de II ans qui présente une P.A.I. à forme abdominale. Après 3 accès en 2 ans, elle présente une atteinte de la filtration rénale et une hypercholestérolémie persistante.

Observation de GRANDCHAMP (I975) (80) -

Garçon de 2 ans qui, à l'âge de 2 mois, a présenté des crises douloureuses abdominales et des urines rouges. Le diagnostic est fait a posteriori par le dosage de l'activité de l'UPG-I-synthétase (30 pmoles d'uroporphyrine/mg de protéine/30 min.; N = 50 ± 8) alors que l'élimination urinaire d'A A L (I mg/l.), de P B.G (I,5 mg/l.) et de porphyrines fécales et urinaires sont normales.

La soeur de l'enfant, âgée de 20 ans, est atteinte d'une P.A.I. symptomatique (UPG-I-S = 24 pmoles uro/mg protéines/30 min.).

Observation de KREIMER-BIRNBAUM (I975) (I09) -

Petite fille de 5 ans chez laquelle le diagnostic de P.A.I. est porté à l'occasion de la découverte chez le père d'une P.A.I. typique prouvée par l'abaissement de l'activité de l'uroporphyrinogène-I-synthétase érythrocytaire. Elle présente des convulsions récidivantes à l'occasion de poussées fébriles. L'auteur attribue les convulsions à une P.A.I. en raison de l'abaissement de l'uroporphyrinogène-I-synthétase.

érythrocytaire: I7,8 nmol porphyrine/ml de GR/h (N: 38,9 ± 7,4). Le taux du père est de I5,7 et celui d'un frère de 6 ans, asymptomatique, de I4,3.

CHAPITRE VI

FACTEURS ETIOLOGIQUES

I- FREQUENCE -

La P.A.I. de l'enfant avant la puberté est rare, les statistiques importantes de la littérature le prouve: WALDENSTROM (2I9) sur 2I9 cas dénombre 5 cas dont le début se situe avant I5 ans; GOLDBERG (75) sur 50 cas ne signale que 2 cas de moins de I5 ans; WATSON (220) sur 97 cas mentionne le cas d'une seule enfant. Enfin sur les 77 cas de GAJDOS (66), le début se situe 3 fois entre I0 et 20 ans. La forme de l'enfant représente ainsi I à 4% de l'ensemble des P.A.I. Ce pourcentage est à interpréter en fonction de la fréquence générale de la P.A.I. évaluée en général à I à 4 cas pour I00.000 en Suède (86), à I à 2 cas pour I00.000 pour la plupart des pays dont la France (66).

Chez l'enfant, la P.A.I. comme la P.V., tout aussi exceptionnelle (72) est plus rare que les porphyries érythropoïétiques. En effet dans la statistique de GAJDOS de I24 porphyries, pour 77 P.A.I. dont 3 ont débuté entre I0 et 20 ans, il compte 5 porphyries érythropoïétiques. WATSON sur 97 cas de P.A.I. parmi les I60 cas de porphyries, dénombre chez l'enfant I cas de P.A.I. et 5 porphyries érythropoïétiques.

II - AGE DE DEBUT -

A/- Intervalle entre le moment du diagnostic et le début réel de l'affection

En effet si sur nos 49 cas le diagnostic a été fait 26 fois dès le premier accès, 23 fois il y a eu un intervalle de temps variable entre le premier accès de la maladie et le moment du diagnostic. Cet intervalle est le plus souvent de I an (I0 cas). Il a été 6 mois I fois, 2 ans 5 fois, 4 ans 2 fois, 5 ans 2 fois, 7 ans 2 fois. Le nombre d'accès avant

que le diagnostic soit fait est très variable et la plupart du temps impossible à chiffrer. Le malade de BARLTROP (II) a fait au moins 5 accès sans urine rouge en I an. STEIN (202) sur 46 adultes note un intervalle de 2 mois à 20 ans et le plus souvent un intervalle d'un an.

B/- Age au moment du diagnostic. (tableau IV)

C'est entre IO et I4 ans que le diagnostic a été le plus souvent fait: 25 fois et 3I fois si l'on tient compte des 6 cas d'HAEGER-ARONSEN (86). Le début réel des 25 cas ne se situe avant IO ans que 5 fois.

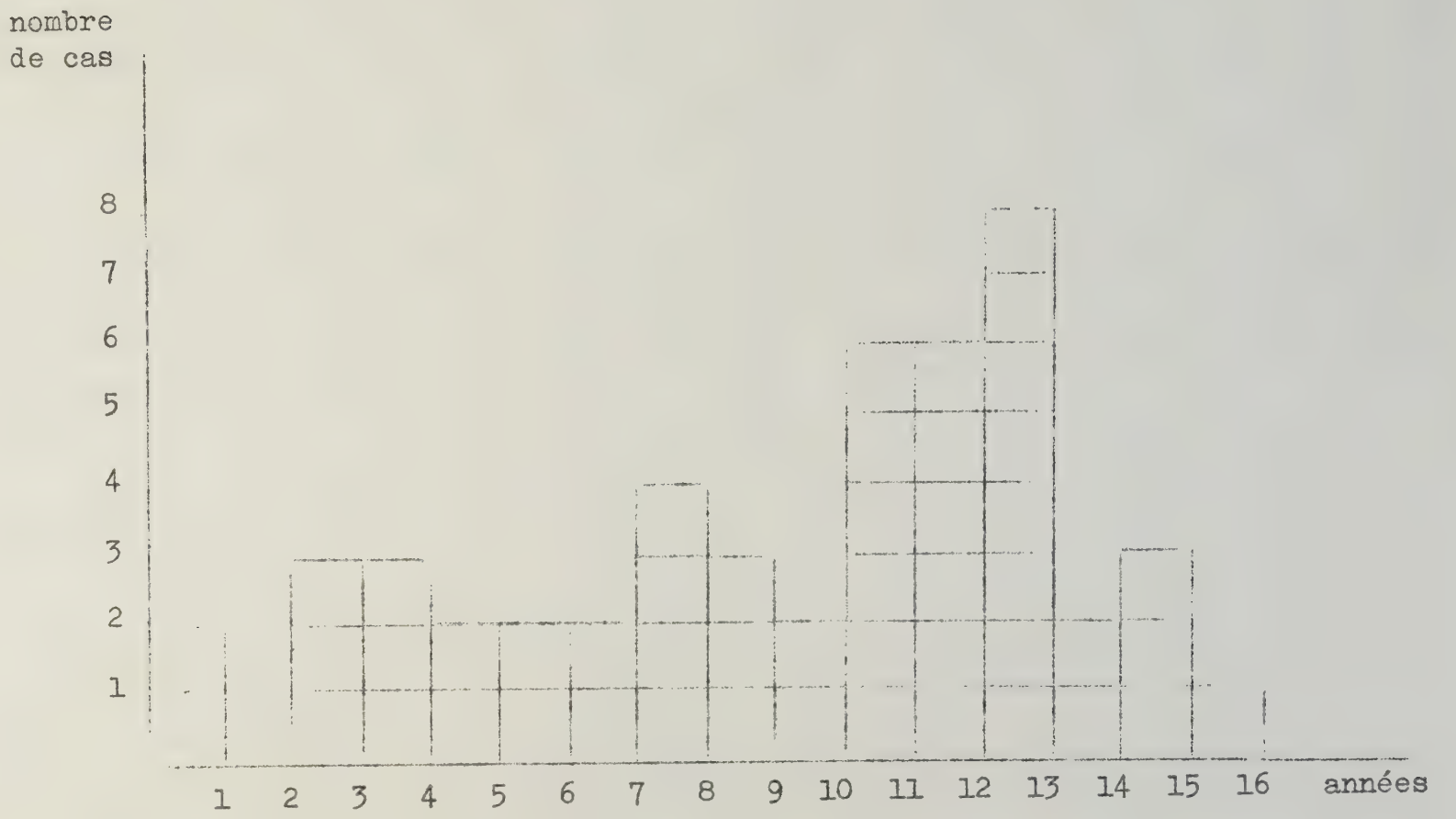
D'une manière générale la P.A.I. débute assez tôt dans la vie. En effet WALDENSTROM (2I9) sur 2I9 cas, dont 2I4 adultes, note que si le début se situe entre 30 et 40 ans, 45 fois il se fait en-dessous de 20 ans dont 5 fois en-dessous de I5 ans. Entre I5 et 20 ans apparaissent donc 40 cas de P.A.I. probablement.sous l'influence de la puberté.

III - SEXE -

Les 55 cas de sexe connu se répartissent entre 24 filles et 3I garçons. Ceci s'oppose au rapport de 3 femmes pour 2 hommes que l'on rencontre dans les formes symptomatiques de l'adulte (2I9) (86). LUDWIG et EPTEIN (I24) sur I5 membres adultes d'une même famille trouvent I3 formes latentes dont 7 hommes et 6 femmes. DAROCHA et Coll (44) sur 52 sujets explorés appartenant à II familles trouvent, outre I8 formes symptomatiques de l'adulte, I3 formes latentes de l'enfant dont 7 filles et 6 garçons.

On peut expliquer cette discordance de la répartition des sexes au sein des formes symptomatiques et des formes latentes par le rôle déclenchant chez la femme du cycle menstruel et de la grossesse (239). Ceci peut également fournir une explication pour l'absence de prédominance des filles avant la puberté parmi les formes symptomatiques de l'enfant.

Tableau IV Répartition des ages au moment du diagnostic



IV - FACTEUR GEOGRAPHIQUE -

Il ressort des 68 cas que la P.A.I. de l'enfant comme celle de l'adulte (66) se rencontre dans toutes les parties du monde. On sait qu'elle est plus particulièrement fréquente en Suède et surtout dans le nord de ce pays ou HAEGER-ARONSEN (86) trouve 20 cas pour I00.000. Cette haute fréquence s'explique par le fait que le gène à une pénétrance plus marquée qu'ailleurs (235) et que la mutation génique de départ s'est transmise localement. Un grand nombre de cas appartiennent ainsi à un nombre restreint de familles. HAEGER-ARONSEN (86) cite 226 cas sur 600 appartenant au même ancêtre. La fréquence est également plus importante en Suisse (66) dans certaines vallées de montagne fonctionnant comme des isolats.

V - FACTEUR GENETIQUE -

A/- MODE DE TRANSMISSION

MARKER et ESTES (I34) rapportent la première observation familiale de porphyrie aiguë. WALDENSTROM en I937 (2I8) et en I957 (2I9) établit par une étude sur plusieurs générations d'un grand nombre de familles suédoises le mode de transmission de la tare. Sur 32I cas situés en Suède, I37 appartiennent à une même famille, I4 à une autre, I2 à une troisième et 9 à une quatrième, soit I72 cas en 4 familles et 242 en 23 familles. Une telle fréquence du gène ne peut se concevoir qu'avec une transmission dominante. Elle est confirmée par le fait qu'à chaque génération 50% environ des individus sont atteints, qu'il n'y a pas de saut de génération et que l'un des deux parents est atteint. Cette transmission n'est pas liée au sexe puisque homme est femmes sont atteints ou porteurs. Le rapport de 3 femmes pour 2 hommes est dû à l'action d'un facteur exogène endocrinien ou médicamenteux sur le gène.

Plusieurs auteurs ont confirmé cette transmission. HAEGER-ARONSEN (86) trouve I08 porteurs latents ou symptomatiques sur 228 sujets de familles porphyriques; JACKSON et BLOCK (98) découvrent 38 porphyriques dont certains latents sur 75 sujets issus de familles porphyriques; LUDWIG et EPSTEIN (I24) 3 porphyriques sur une génération de 6 individus;

MAHOOD et KILLOUGH (I26) en trouvent 5 sur 8 en deuxième génération et CURNOW (43) 9 sur I6 en troisième génération.

Parmi les 49 observations d'enfants nous avons trouvé à plusieurs reprises une atteinte de 50% de la fratrie. DELLA CASA (47) a 2 formes symptomatiques sur 4 enfants; HOTZ (96) 3 formes symptomatiques sur 5; BLEIFER (I9) 2 formes symptomatiques et I forme asymptomatique sur 5; BARLTROP (I0) 2 formes symptomatiques sur 3; BENNAMI-KAMANE (I7) I forme asymptomatique et I forme symptomatique sur 4.

Le plus souvent un seul des parents est atteint. WALDENSTROM n'a pas d'exemple d'une double hérédité, mais DAROCHA (I44) cite l'exemple d'une famille dont la première génération est entièrement atteinte ce qui impliquerait que les deux parents sont porteurs de la tare et que les enfants sont homozygotes. WETTERBERG, cité par GADJOS (66), ne peut distinguer les homozygotes des hétérozygotes par une expression plus forte du tableau clinique ou biochimique. Pour DAROCHA (44) 30% des porteurs homozygotes ont une excrétion de précurseurs et de porphyrines 2 à 5 fois plus élevée que les porteurs hétérozygotes. Dans l'observation de FERNANDEZ ALVAREZ (62) les parents seraient tous deux atteints.

B/- CONSANGUINITÉ.

Elle n'est pas retrouvée avec une fréquence anormale par WALDENSTROM (2I9) ce qui ne surprend pas dans une affection dominante. Elle apparaît cependant dans l'étude de LUDWIG et EPSTEIN (I24) avec I0 porteur sur I3. Nous l'avons retrouvée 3 fois. DELLA CASA (47) sur 4 enfants issus de cousins germains au premier degré dénombre 2 porteurs seulement; BELLOMO et RIZZO (I6) dans leurs deux observations notent une parenté au troisième degré mais ne font pas d'exploration familiale.

C/— FORMES LATENTES - PENETRANCE ET EXPRESSIVITE DU GENE.

I) - Définition -

Lorsque l'on considère l'ensemble d'une famille ou une seule génération, on trouve en général moins de 50% de sujets atteints à l'aide des dosages des précurseurs urinaires.

La différence entre le nombre réel de formes symptomatiques et le nombre théorique est constituée par les formes latentes mises en évidence par WALDENSTROM (2I9) qui a constaté comme WITH (233-235) que des sujets qui avaient transmis la tare à des enfants atteints et qui étaient donc obligatoirement porteurs de cette tare n'excrétaient pas de PBG et d'AAL en quantité normale ou les excrétaient de façon intermittente ou de façon "limite".

On peut définir les formes latentes de la façon suivante: ce sont les formes asymptomatiques de la maladie comprenant d'une part les sujets apparemment sains mais excréteurs de PBG, associés à l'AAL dans 2/3 des cas (86), et d'autre part les sujets apparemment sains non excréteurs mais qui ont transmis la tare, tous ayant comme dénominateur commun l'abaissement d'au moins 50% par rapport aux témoins normaux de l'activité de l'UPG-I-S dans les érythrocytes, dans le foie et dans les fibroblastes. Cet abaissement est reconnu comme spécifique et constant au cours de la P.A.I. (I3I-I5I-I89-207). Nous détaillerons ces moyens biochimiques d'investigation dans l'étude des signes biologiques

2) - <u>La fréquence des formes latentes excrétrices</u>-

WALDENSTROM (2I9) considère que chez l'adulte en Suède les formes latentes non excrétrices sont rares. HAEGER-ARONSEN (85-86) obtient dans la population porphyrique suédoise un pourcentage de 50% de sujets atteints, toutes les formes latentes étant pratiquement toujours excrétrices et à des taux identiques à ceux des formes symptomatiques. WITH (233) au Danemark sur 228 individus issus de familles de porphyriques ne trouve que 97 sujets porteurs qui excrètent des précurseurs, symptomatiques ou non soit 42%. Il en est de même pour CURNOW (43) avec II porteurs sur 47 soit 24%, MAHOOD et KILLOUGH (I26) avec 22 atteints sur I24 soit I8%, PRATO (I75) avec I7 porteurs sur 79 soit 2I%. En somme un certain nombre de porteurs, entre IO et 25%, n'éliminent pas de précurseurs ou de porphyrines au moment de l'examen ou des examens successifs qui peuvent ainsi être faussement rassurants.

Cette absence d'élimination dans un certain pourcentage des formes latentes est particulièrement nette chez l'enfant. WALDENSTROM (219) chez 50 enfants ayant un parent porphyrique ne trouve aucune élimination anormale. MAHOOD et KILLOUGH n'ont que 22 porteurs sur I24 et parmi ces I24 il y a 30 sujets de moins de IO ans et 20 de moins de 20 ans. Par contre HAEGER-ARONSEN (86) chez les enfants issus de sujets porphyriques trouve 50% d'excréteurs pour la plupart latents. La différence de résultat est un problème technique de dosage, de répétitions d'examen et de pénétrance du gène.

3)- La fréquence des formes latentes par rapport aux formes symptomatiques -

Elle dépend de plusieurs facteurs:

a) Les moyens de dépistage utilisés:

- A l'aide du dosage des précurseurs et des porphyrines urinaires: parmi nos 49 cas, 20 fois l'enquête familiale biologique a été pratiquée mais le plus souvent incomplètement. Dans I4 familles l'enquête est positive avec 23 individus porteurs (6 formes symptomatiques et I7 latentes). Dans 6 familles les moyens usuels (recherche ou dosage du PBG ou des porphyrines) se sont avérés insuffisants pour dépister les formes latentes.

WITH (235), au Danemark, estime la fréquence des formes latentes à IO pour IOO.000 habitants et trouve 82 formes latentes pour I5 formes symptomatiques dans une étude statistique. LUDWIG et EPSTEIN (I24) dénombrent I2 formes latentes pour 2 formes symptomatiques et DAROCHA (44) I8 formes aiguës pour 34 porteurs, dont I4 enfants. Le test de charge au glycocolle améliore peu ou pas le pourcentage des sujets dépistés (I76).

- A l'aide du dosage de l'UPG-I-S: SASSA (I88), STRAND (207), MEYER (I47) retrouvent 50% de sujets porteurs de la tare dans une famille donnée. Ainsi MEYER (I47) dénombre avec le dosage de l'AAL et du PBG urinaires 5 porteurs symptomatiques ou non sur une génération de I4 alors que l'abaissement de l'UPG-I-S est retrouvé chez 7 individus.

SASSA et GRANICK (I88-I89) sur une famille de I4 sujets dont un est atteint de P.A.I. testent 3I individus et trouvent I4 dont le taux d'UPG-I-S des G.R. est diminué de 50% par rapport aux témoins, dont 7 enfants prépubères. Ceux-ci ont un taux d'AAL et de PBG normal dans les urines.

Ce dosage augmente donc le nombre des formes latentes par rapport aux formes symptomatiques. On n'affirmera pas une mutation génique en présence d'un cas apparemment isolé tant que ce dosage enzymatique n'aura pas été pratiqué dans les G.R. Les formes latentes sont ainsi les formes les plus fréquentes de l'enfant prépubère.

b) La pénétrance du gène:

La pénétrance incomplète du gène apparaît avec l'étude de WITH (235). Il oppose en effet la forme Danoise à faible pénétrance à la forme Suédoise à forte pénétrance. La première comporte peu de formes symptomatiques (I5), de nombreuses formes latentes (82) excrétrices mais à des taux faibles et une faible sensibilité aux drogues. Dans la deuxième les formes symptomatiques sont nombreuses, les formes latentes excrètent en permanence pratiquement des précurseurs à des taux élevés (I03 formes symptomatiques et 20 latentes pour WALDENSTROM) et une sensibilité marquée aux drogues. WATSON (220) dénombre aux U.S.A. 97 formes symptomatiques pour 23 latentes.

La pénétrance incomplète du gène s'exprime dans une même famille d'une génération à l'autre: MAHOOD et KILLOUGH (I26) dénombre 5 porteurs sur 8 en deuxième génération et I4 sur 35 en troisième génération. Elle apparaît également d'une famille à l'autre: LUDWIG et EPSTEIN (I24) dépistent I0 porteurs sur I3 dans une famille et 2 sur I0 dans une autre avec les mêmes techniques de dosage.

Ce gène à manifestation irrégulière explique ainsi les différences des taux d'excrétion d'une famille à l'autre.

4) - L'expressivité du gène -

Elle ne semble pas variable au sein d'une même famille. L'âge de début est souvent proche (WALDENSTROM remarque que le début chez les jumeaux se situe au même âge -2I9), chaque famille serait caractérisée par son profil biologique

propre avec des taux de précurseurs urinaires (233) et une activité de l'UPG-I-S érythrocytaire (I88-I89) proches.

L'existence au sein d'une même famille de formes aiguës et de formes latentes, d'accès de gravité variable chez un même individu et d'un individu à un autre relèveraient au moins en partie de facteurs exogènes.

VI - FACTEURS DECLENCHANTS -

La P.A.I. est une maladie génétique qui s'exprime soit spontanément, soit sous l'action de facteurs extérieurs révélateurs de la tare. Ces facteurs peuvent aussi aggraver un accès en cours. Chez l'enfant les principaux facteurs sont les médicaments et les interventions chirurgicales avec anesthésie générale.

Parmi nos 49 cas nous pouvons retenir 24 fois un facteur déclenchant soit 49%.

A/- LES MEDICAMENTS

C'est le facteur le plus souvent en cause (I6 fois sur 24) et d'après PERROT (I69), 50% des accès aigus mortels leur sont dûs. Il n'est pas toujours possible d'incriminer un médicament consommé avant un accès de façon formelle (5 fois sur I6 de nos 49 cas leur rôle est douteux).

Leur rôle est connu depuis longtemps puisque les premières observations de porphyries humaines sont survenues après administration médicamenteuse (STOKVIS en I889). SCHMID et SCHWARTZ en I952 réalisent la première porphyrie expérimentale au Sédormid^{+}..GRANICK (8I-82) a entrepris une étude systématique de l'action porphyrinogène des produits chimiques les plus variés sur culture cellulaire d'hépatocytes d'embryon de poulet afin de dresser la liste des médicaments proscrits chez le porphyrique. Lorsque un produit engendre une production excessive de porphyrines au niveau des cellules hépatiques, cette accumulation peut être évaluée au microscope à fluorescence ou par extraction biochimique.

Sur le plan pratique la liste des drogues dangereuses n'est pas limitative (tableau VI). En effet plusieurs facteurs

interviennent dans l'action porphyrinogène d'un produit: la sensibilité vis-à-vis d'un médicament varie d'un sujet à l'autre et certaines drogues porphyrinogènes in vitro ne le sont pas in vivo et inversement. En effet il a été signalé des exemples de prises prolongées de médicaments réputés dangereux par des sujets porphyriques sans incident. WARD, cité par PERROT (I69) pratique des dosages systématiques de porphyrines urinaires et trouve 66 porteurs méconnus de la tare, dont 36 reçoivent des barbituriques (2I au cours d'une anesthésie), 3 seulement présentant des complications. Cette tolérance est illustrée par l'observation d'ABALLI (I) dont le malade reçoit du sécobarbital sans incident. DOGRAMACI (49) ne constate aucun accès de porphyrie chez 2 enfants porteurs de la forme turque de la P.C.T. qui reçoivent du phénobarbital.

L'intervalle de temps qui sépare la prise médicamenteuse de l'accès est variable. Il est en général de quelques heures à quelques jours. Ceci est illustré par le test de provocation au sécobarbital de l'observation de FERNANDEZ ALVAREZ (62) et par l'observation de DELLA CASA (47) dont l'enfant, peu de temps avant l'accès, absorbe de la succinimide.

I) - Les hypnotiques

a) Les barbituriques sont le plus souvent en cause. Nous les trouvons IO fois sur I6 prises médicamenteuses. Il s'agit:

- du phénobarbital 6 fois
- du butobarbital I fois

administrés pour des crises convulsives appartenant à la maladie jusque là ignorée

- du sécobarbital 3 fois dont 2 fois comme test de provocation (I-62) et I fois en association avec d'autres barbituriques comme sédatif (I2).

Parmi les IO cas, 2 fois ils sont administrés au long cours pour une comitialité: le malade de KREIMER BIRNBAUM (IIO) reçoit depuis un an butobarbital et hydantoïne avec une récidive des crises convulsives 3 mois après l'institution du traitement. Notre malade (obs.n° I) reçoit depuis l'âge de 7 mois phénobarbital, Dépakine+ et diazepam avec de nombreux accès de P.A.I. non étiquetés jusqu'à l'âge de 4 ans.

Les barbituriques sont associés 8 fois à d'autres drogues reconnues porphyrinogènes: phénazone (ob.n°2), amidopyrine (I2-I7), hydantoïne (I09), diazépam et hydantoïne (9-ob.n°I), paraldéhyde (89), une association de barbituriques (allylisopropylbarbital et allobarbital) (I2).

Le type des accès déclenchés par les barbituriques sont très variès en aspect et en gravité. Le phénobarbital a aggravé un accès chaque fois qu'il a été employé: 6 fois (9-I7-89-I97-ob.n°I et 2). Il est associé 5 fois à d'autres drogues (phénazone, amidopyrine, diazépam, hydantoïne, paraldéhyde, autres barbituriques). On ne peut donc incriminer le phénobarbital seul. Sur les 6 accès déclenchés ou aggravés, 3 comportent des signes neurologiques graves: une paraplégie (89), une quadriplégie (I7) et une paralysie bulbaire (I97). Deux des trois formes (I7-I97) sont décédées.

D'une manière générale, les barbituriques sont fréquemment consommés par les sujets porphyriques pour des troubles digestifs, psychiques ou administrés pour des convulsions ou comme sédatifs.

STEIN (202) chez 46 adultes note leur consommation dans 33% des cas.

EALES (54) sur I45 accès de l'adulte (I07 P.M. et I3 P.A.I.) trouve une prise de barbituriques dans 50%, les barbituriques étant les seuls agents précipitants dans 20%. Une association de barbituriques est présente dans 20% des cas avec des accès très sévères.

Le type des barbituriques en cause:

a) EALES (54) note que le barbiturique le plus souvent en cause est le thiopental: 3I fois sur 77 il est utilisé comme anesthésique, 26 fois une neuropathie apparaît dont I7 quadriplégies avec I3 fois une paralysie bulbaire et 3 décès. Quatorze des I7 quadriplégiques ont reçu une association de barbituriques. DUNDEE et RIDING, cités par PEYREFITTE (I7I) dénombrent I5 anesthésies au thiopental chez l'adulte avec I3 paralysies secondaires et 5 décès.

b) Le phénobarbital est le second barbiturique en cause dans l'étude d'EALES (54): 34 fois sur I45 accès, I7 fois associé et I7 fois utilisé seul. En général l'accès survient rapidement mais 3 sujets ont pris du phénobarbital pendant 2 ans avant de faire un accès. Cette tolérance se retrouve dans l'observation des enfants de SHARMA (I97), de GOODALL (78) et d'ABALLI (I).

c) Tous les barbituriques n'ont pas la même efficacité porphyrinogène. LEVINE (II9) montre expérimentalement sur des rats que l'action porphyrinogène est liée à la présence d'un groupement allyl et que l'action est d'autant plus marquée que le nombre de groupements allyl est important. Ainsi le phénobarbital (Gardénal+) et le butobarbital (Soneryl+) qui ne contiennent pas de radical allyl sont moins porphyrinogènes que l'aprobarbital et le sécobarbital (Imménoctal+) qui contiennent un allyl et que l'allobarbital (Dial+) à deux allyl. Cette étude contraste avec les résultats in vitro sur culture d'hépatocytes embryonnaires de De MATTEIS (I36). Ce dernier évalue l'action porphyrinogène de la façon suivante: barbital (Véronal+) ± , allobarbital ± , phénobarbital ± , pentobarbital (Nembutal+) ++ , amylobarbital (Eunoctal+) ++, thiopental (Penthotal+, Nesdonal+) +++, quinolbarbital (Seconal+) +++.

Malgré ces discordances, tout barbiturique doit être proscrit de façon formelle chez le porphyrique.

b) Les autres hypnotiques

Le Sédormide + a été retiré de la consommation. Les sulfones (Sulfonal+, Trional+), le gluthétimide (Doridène+) sont responsables d'attaque. La méthylprylone (Noludar+) est suspecte d'induire des accès ainsi que chlorobutanol (Chloréton+). Le paraldéhyde a été parfois incriminé mais la plupart le considère comme inoffensif.

2) - Les tranquillisants -

L'hydroxyzine (Atarax+), le méprobamate (Equanil+ , Mépronizine+), la propériciazine (Neuleptil+), le diazepam (Valium+) et le chlordiazépoxide (Librium+) sont réputés dan-

gereux. EALES (54) n'a cependant jamais noté d'incident avec le Valium+ ni avec le Librium+. Notre deuxième observation a comporté du diazepam avec insomnie et constipation concomitantes. L'observation de BARCLAY (9) qui a comporté une association de diazepam, de phénobarbital et d'hydantoïne avec aggravation de l'accès, ne permet pas d'apprécier l'effet du diazepam seul comme notre première observation et celle d'HENNESSY (92).

L'effet néfaste de la chlorpromazine a été discuté mais certains (9-I6-89-92-78-I78-I97) l'ont utilisée au cours des accès de P.A.I. sans effet néfaste. EALES (54) la considère comme anodine et STEIN (202) comme très efficace sur les douleurs abdominales. La toxicité du Neuleptil+ est discutée (40).

3) - Les psychotoniques

Le bémégride (Mégimide+), la théophylline, les psychoanaleptiques (iproniazide, Marsilid+, imipramine, Anafranil+) et l'alcool sont contre-indiqués.

4) - Les antiépileptiques autres que les barbituriques

Les hydantoïnes sont responsables de 2% des accès de STEIN (202); l'éthosuccimide (Zarontin+), la triméthadione et la primidone (Mysoline+) font partie des drogues interdites. L'association Zarontin+ et phénylhydantoïne est responsable d'un accès de P.A.I. (47) dans notre statistique.

Le dipropylacétate de sodium (Dépakine+) n'est pas signalé comme dangereux.

5) - Les analgésiques et antipyrétiques

C'est le groupe des pyrazolés. Nos 49 cas comportent trois fois une prise d'amidopyrine, deux fois prise seule (58) ou décalée par rapport au phénobarbital (I2). L'effet nocif semble se confirmer d'après ces 2 cas. Dans notre deuxième observation de la phénazone est administrée sous forme de lavement associée au phénobarbital per os avec apparition d'urines rouges.

EALES (54) sur I45 accès signale I6 fois un produit pyrazolé en cause, dont 8 fois associé à une autre drogue.

D'une manière générale les pyrazolés comprennent l'amidopyrine (ou pyramidon), la phénazone (ou antipyrine), la phénylbutazone, la dipyrone, l'isopropylantipyrine.

Parmi les autres antalgiques antipyrétiques, sont contre-indiquées la phénacétine, l'acétanilide.

L'indométhacine et l'allopurinol sont probablement inducteurs d'accès (54), de même la méphénésine (Décontractyl+).

L'aspirine, comme la morphine, est incriminée par certains.

6) - Les antipaludéens: quinine et antipaludéens de synthèse.

7) - Les antibactériens et antifungiques:

Sont contre-indiqués le chloramphénicol, l'isoniazide, la pyrazinamide, la griséofulvine, et tous les sulfamides, antibactériens à action courte ou à effet retard, et diurétiques. Nous avons deux exemples d'une prise de sulfamide parmi les 49 enfants (I-78). EALES (54) sur I45 accès dénombre I5 fois une prise de sulfamide, dont 5 fois seul, et STEIN (202) les incrimine dans II% de ses cas. Les sulfamides hypoglycémiants sont également dangereux (40).

8) - Divers produits: la méthyldopa; les hormones (gonadotrophines, oestrogènes, progestatifs, "pilule"); les métaux lourds (fer ferreux, plomb, cobalt dont la vitamine B I2, mercure); vitamine K (40).

Au terme de cette énumération on peut dresser avec EALES (54) la liste des drogues qu'il considère comme inoffensives: morphine et dérivés (dangereux pour GADDOS-66), la codéine, le chloral, les phénothiazines (promazine, chlorpromazine, prométhazine, trifluopromazine, trifluopérazine, prochlorpérazine), le paracétamol, l'amitriptiline, les antibiotiques (pénicillines, cyclines, streptomycine, chloramphénicol, exclus par COUSIN-40), la nitrofurantoïne, les corticostéroïdes sauf ceux en C 2I, les hypotenseurs (guanéthidine, bloquants, réserpiniques) les antihistaminiques, les antiémétiques, les vitamines B et C, l'AMP, la digoxine,

l'atropine, la néostigmine.(tableau V).

Cependant on se méfiera de toute drogue chez un porphyrique car il intervient une sensibilité individuelle vis-à-vis des drogues. WITH (235) constate que cette sensibilité est d'autant moins marquée que le nombre des formes symptomatiques est faible et que celui des formes latentes est important dans une famille. Il relie aussi la sensibilité médicamenteuse à l'importance de l'excrétion urinaire des précurseurs et ainsi à la pénétrance du gène. Il en déduit l'attitude pratique suivante: pour apprécier la sensibilité d'un sujet porphyrique, symptomatique ou latent, vis-à-vis des drogues, on peut établir le pourcentage de formes latentes et le taux des précurseurs urinaires parmi les membres de la famille à laquelle il appartient.

Néanmoins nous partageons l'avis de GAJDOS selon lequel un porphyrique se porte d'autant mieux qu'il est moins traité (66).

B/- LES INTERVENTIONS CHIRURGICALES

On attribue leur rôle déclenchant à l'anesthésie générale et à la prémédication réalisées avec des barbituriques d'action rapide (thiopental, pentobarbital).

Parmi nos 49 cas, on retrouve 5 interventions chirurgicales et I PEG réalisées sous A.G. Le type d'anesthésie ne peut être précisé sauf pour notre deuxième observation (pentobarbital). On note l'apparition ou l'aggravation d'un accès ou une recrudescence des accès 6 fois (II-I7-50-I63- ob.n°I et 2) En effet il apparaît 2 fois une quadriplégie avec paralysie respiratoire (50-ob.n°I), 3 fois des convulsions (I7-I63-ob.n°2) et I fois une recrudescence de la fréquence des accès (II). Un décès se produit (I7) mais dans ce cas une association médicamenteuse (amidopyrine et phénobarbital) est aussi en cause.

Noustrouvons 5 enfants qui ont subi antérieurement une intervention chirurgicale (47-70-I97) ou plusieurs (I7-78). Dans ces 5 cas le type d'anesthésie ne peut être précisé sauf pour le malade de GOODALL (78) qui subit sans incident plusieurs interventions chirurgicales pour un mégacolon congénital sous

Tableau V

DROGUES INTERDITES	DROGUES PERMISES
Hypnotiques et tranquillisants neuroleptiques	Les phéniothiazines :
Tous les barbituriques Hydroxyzine (Atarax+) Méprobamate (Equanil+) Apronalide (Sédormid+) (Apronal+) Gluthétimide (Doridène+) Méthylprilone (Noctan+) (Noludar+) Trional+, Sulfonal+ Chlorobutanol (Chlorétone+)	Prométhazine (Phénergan) Chlorpromazine (Largactil) Levomépromazine (Nozinan) Oxazépam (Seresta+) ? Diazepam (Valium+) ?
Psychotoniques	
Bémégride (Mégimide+) Théophylline Iproniazide (Marsilid+) Imipramine (Anafranil) Alcool	Amitriptyline (Laroxyl+)
Antiépileptiques	
Hydantoïnes (Dihydan+) Eth succimide (Zarontin+) Triméthadione Primidone (Mysoline+)	Chloral Bromure Dépakine+
Analgésiques-antipyrétiques	
Phénacétine, Acétanilide Phénazone Amidopyrine Phénylbutazone Méphénésine (Décontractyl+)	Aspirine ? Paraldéhyde Paracétamol

Tableau V (suite)

Antipaludéens Indomethacine	
Analgésiques centraux Morphine ?	Méthadone, phénopendine Péthidine (Dolosal+) Dextromoramide (Palfium)
Antispasmodiques	Atropine
Anesthésiques I.V. Tous les barbituriques Stéroïdes: Diones (Viadril+) Pregnane	Propanidid (Epontol+) Chlorethiazol (Hemineurine+) Gamma OH+
Anesthésiques gazeux Halogénés (chloroforme) Halothane Méthoxyflurane Méthoxypéthrane	Protoxyde d'azote Ether
Anesthésiques locaux Lidocaïne, cocaïne, procaïne	
Myorelaxants Stéroïdes Pancuronium (Pavulon+)	Succinylcholine d-tubocurarine Gallamine
Anticholinestérasiques	Néostigmine

Tableau V (suite)

Antibactériens et antifungiques	
Chloramphénicol Isionazide Pyrazinamide Griséofulvine	Nitrofurantoïne
Sulfamides	
Hypoglycémiants Antibactériens Diurétiques	
Hormones	
Stéroïdes en C 2I Oestrogènes, progestatifs Gonadotrophine	Corticoïdes sauf ceux en C2I ACTH
Divers	
Aniline Phénylhydrazine Vitamine K Métaux (fer, plomb, mercure cobalt) Allopurinol (Zyloric+)	
Hypotenseurs	
Methyldopa (Aldomet+)	Guanéthidine Propanolol (Avlocardyl)

A.G. réalisée chaque fois sans barbiturique. L'anesthésie au thiopental n'induit d'ailleurs pas forcément des accès de P.A.I.: I3 des 3I adultes d'EALES (54) ont eu une telle anesthésie sans incident avant de faire une neuropathie lors d'une anesthésie ultérieure identique.

Les drogues autorisées pour l'A.G. dans la P.A.I. sont les suivantes (40-66-73-I69-208-23I); le protoxyde d'azote et l'éther comme anesthésiques gazeux; le propanidid (Epontol^{+}), le chloréthiazol (Hemineurine^{+}) et le gammahydroxybutyrate de sodium (Gamma OH^{+}) comme anesthésiques intraveineux.

Les anesthésiques contre-indiqués sont: le chloroforme, le méthoxypéthrane, le méthoxyflurane, l'halothane en raison de leur hépatotoxicité. COUSIN (40) interdit l'hydroxydione (Viadril^{+}) autorisée par d'autres (73-I69).

Les analgésiques utilisés en post-opératoire sont la péthidine (Dolosal^{+}), la dextromoramide (Palfium^{+}), la méthadone, la phénopendine et le phentamyl.

On utilisera comme myorelaxants la succinylcholine (Celocurine^{+}), la d- tubocuramine et la gallamine. Le pancuronium (Pavulon^{+}) est contre-indiqué (40).

Les anesthésiques locaux sont déconseillés (40-66): lidocaïne, cocaïne, procaïne.

C/- LES FACTEURS ACCESSOIRES

I) - Les infections

Nous trouvons 7 fois sur 49 un début marqué par une infection de siège ubiquitaire (I-II-I2-58-89-I4I-I44) mais il est difficile d'en affirmer la responsabilité car elle est associée 5 fois à une prise médicamenteuse réputée toxique.

EALES (54) cite 48 accès de l'adulte concomitants d'une infection dont 43 associés à un médicament. STEIN (202) estime la responsabilité de l'infection dans 4% de ses 46 cas.

2) - Le stress

Il joue probablement un rôle: la malade d'HOTZ (96) fait son premier accès de P.A.I. à l'âge de I2 ans lors d'une P.L. puis un deuxième 30 ans plus tard lors d'une PEG réalisée sous A.G.

3) - Les erreurs alimentaires

Nous n'avons pas trouvé la responsabilité de ce facteur parmi nos 49 cas. Il a cependant été démontré chez l'adulte par WELLAND (228), FELSHER (6I) et KNUDSSEN (I06) que le jeûne et qu'un excès d'apport de graisses par rapport aux glucides et aux protéines peuvent déclencher des accès de P.A.I. EALES (54) cite 3 adultes chez lesquels une restriction alimentaire engendre un accès. STEIN (202) incrimine le jeûne dans II% des cas.

4) - La puberté et les règles

Nous n'avons pas trouvé parmi 8 fillettes âgées de I2 ans ou plus le rôle déclenchant de la menstruation comme c'est le cas chez la femme adulte (239).

Le rôle déclenchant de la puberté semble cependant probable: nous notons un pic de fréquence du début clinique entre I0 et I4 ans chez la fille (I4 fois) comme chez le garçon (II fois). WALDENSTROM (2I9) et HAEGER-ARONSEN (86) signalent la nette augmentation des cas après la puberté: les 6 cas d'HAEGER-ARONSEN ont de I0 à I4 ans et les 5 cas de WALDENSTROM de I0 à I5 ans.

La présence d'un facteur déclenchant est donc fréquente (49% de nos 49 cas). Certains (66) le considère comme pratiquement constant. Lorsqu'il est présent, il n'est pas toujours possible d'affirmer sa responsabilité notamment lorsque sa nature est imprécise. Parmi nos 49 cas, 3 fois (I6-I43) un sédatif de nature indéterminée a été consommé avant la survenue de l'accès. STEIN (202) ne peut pas préciser la nature du facteur déclenchant dans 25% de ses cas.

CHAPITRE VII

ETUDE CLINIQUE

La P.A.I. est une maladie qui évolue par accès aigus. Ces accès sont soit provoqués par un facteur déclenchant, soit apparemment spontanés, survenant alors de façon imprévisible. Leur durée et leur répétition sont variables ainsi que leur gravité chez le même individu ou d'un individu à un autre. Ils associent de façon plus ou moins groupée un syndrome abdominal, un syndrome neurologique et un syndrome psychique. Ils peuvent être précédés de prodromes.

LES PRODROMES -

Nous les avons trouvé signalés dans la moitié des 49 cas. Ils peuvent passer inaperçus chez l'enfant, masqués par les accès douloureux abdominaux.

Les plus fréquents sont les modifications mineures du comportement: anxiété, insomnie, agressivité, irritabilité ou apathie, tristesse. L'anorexie et l'asthénie semblent se rencontrer assez souvent chez l'enfant (7 fois). Parfois il s'agit de véritables troubles psychiatriques, syndrome dépressif ou état d'excitation (62).

Les autres signes prémonitoires sont plus rares. Ce sont des crampes musculaires ou des algies diffuses (I6), une faiblesse généralisée (I6), des troubles de l'équilibre (II0), une somnolence (II0), des céphalées (58-96-I04), une constipation (ob.n°2), un malaise avec ou non perte de connaissance (47), des troubles visuels (47).

Ces troubles prémonitoires précèdent de quelques jours, voire de quelques semaines, l'accès aigu. Ils sont d'autant plus à prendre en considération qu'ils apparaissent banaux et qu'ils exposent l'individu à user de sédatifs ou de somnifères.

LE TABLEAU CLINIQUE - (tableau VI)

I - LE SYNDROME ABDOMINAL

Il associe une triade classique mais non spécifique: douleurs, vomissements et constipation.

A/- LES DOULEURS ABDOMINALES

I) Fréquence

Elles sont très fréquentes: 42 fois sur 49 cas, soit 85,5%, dont 40 fois d'emblée. On les retrouve IO fois dans les antécédents, de I à 8 ans. Chez l'adulte STEIN (202) note qu'elles constituent le début 36 fois sur 46.

2) Type et siège

Elles sont très polymorphes, le plus souvent intenses, arrachant des cris à l'enfant et le pliant en deux. Volontiers paroxystiques à type de coliques, elles sont parfois continues ou fondues dans un contexte algique diffus. Si elles sont le plus souvent diffuses à tout l'abdomen ou mal localisées par un enfant qui souffre, elles peuvent être localisées aux régions épigastriques (3 fois), périombilicales (7 fois), abdominopelviennes (I fois). Ces localisations peuvent entraîner des erreurs diagnostiques, notamment la localisation iliaque droite qui pourra en imposer pour une appendicite aiguë et faire pratiquer une appendicectomie (3 fois) ou une laparotomie (3 fois). DAROCHA (44) dénombre 5 laparotomies sur I8 cas chez l'adulte. Quant aux douleurs lombaires (I fois), surtout si les urines sont rouges, elles pourront évoquer une lithiase urinaire ou une néphrite (I6-I78).

Leur caractère intense et prolongé amène souvent la prescription d'antalgiques ou d'antispasmodiques (6 fois) qui sont non seulement dangereux (I6-I6-58) mais inefficaces (3 fois) ou efficaces mais associés à d'autres drogues (3 fois).

B/- LES VOMISSEMENTS

Présents dans 32 cas, soit 66%, dont 24 fois dès le début, ils sont toujours associés aux douleurs abdominales, sauf dans l'observation de MONRO (I52) et notre première observation personnelle. Dans cette dernière l'encéphalopathie ne

permet pas d'affirmer l'absence de douleurs abdominales.

Tous les intermédiaires existent, des simples nausées aux vomissements incoercibles responsables de déshydratation (8 fois) et de troubles ioniques. D'abord alimentaires ou muqueux puis bilieux, ils sont parfois striés de sang, voire franchement sanglants (I52). Ils se prolongent en général durant tout l'accès.

C/- LA CONSTIPATION

Présente 23 fois, soit 46%, elle est moins fréquente que les douleurs et les vomissements. Elle est caractérisée par son intensité et sa résistance aux laxatifs. Elle persiste souvent au-delà de l'accès (ob.n°I et 2) (62) parfois le précède. Elle peut s'accompagner d'un ballonnement abdominal (I6-47-II2) qui peut en imposer par un syndrome pseudoocclusif et conduire à l'intervention (47). La diarrhée est retrouvée 4 fois, soit 8%, soit à la place de la constipation (47) au cours des accès, soit alternant avec elle (62-63). Elle peut être sanglante, du type me

D/- L'EVOLUTION DU SYNDROME ABDOMINAL

Sa durée est variable, de quelques heures à plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

Elle est marquée par un amaigrissement rapide et important, le malade pouvant perdre 5 à I0% de son poids en quelques jours (I7I). La malade d'ESCANDE (58) perd I2 kg. en 5 mois. Les malades de MAZAUD (I4I) et HIERONS (94) sont cachectiques en fin d'accès.

Le pronostic du syndrome douloureux, bénin en lui-même est lié d'une part à une éventuelle intervention chirurgicale dont on a déjà signalé les dangers et d'autre part, à l'apparition de paralysies périphériques et/ou respiratoires.

L'accès douloureux abdominal s'est accompagné de paralysies périphériques 2I fois; I6 fois les signes neurologiques (quadriplégie et paraplégie) ont pris le pas sur la douleur; 2 fois une paralysie respiratoire (75-I97) survient sans paralysie périphérique,

L'accès digestif reste par contre prédominant durant l'évolution 2I fois et 5 fois (I04-I30-I52-I97-220), il s'agit de formes abdominales ou digestives pures.

E/- LES SIGNES PHYSIQUES

L'absence de signe physique abdominal au cours d'un accès de P.A.I. est de règle. Nos 49 cas le confirment. On ne note jamais ni contracture ni défense abdominale ou, si elle existe, elle est modérée et facilement vaincue. Tout au plus une douleur est provoquée par la palpation profonde. Lorsque la douleur provoquée est plus localisée à la fosse iliaque droite, le problème d'une appendicite est de nouveau posé surtout si l'enfant est fébrile.

F/- LES SIGNES RADIOLOGIQUES

La radiographie simple de l'abdomen pratiquée systématiquement devant un abdomen aussi douloureux et parfois météorisé, aura l'intérêt d'éliminer un syndrome occlusif ou péritonéal ou perforatif ou encore une lithiase radioopaque. Il a été cependant décrit des aspects d'occlusion avec niveaux liquides et distensions gazeuses intestinales (66), mais en général il s'agit d'une dilatation gazeuse gastro-intestinale, rencontrée dans près de 50% chez l'adulte (I7I), prédominant sur le colon.

Les clichés opacifiés du tube digestif n'ont pas d'intérêt dans un syndrome abdominal aigu. Nous avons 2 observations où ils ont été pratiqués (I4I-I63). Ils objectivent soit une atonie, soit des contractions excessives, soit les deux associées au niveau de l'estomac et de l'intestin.

Ce syndrome abdominal dominé par des douleurs intenses n'a rien de spécifique. Seule la répétition des accès et la négativité des examens pourraient faire évoquer le diagnostic longtemps imprécis. En réalité le diagnostic n'est en général évoqué que lorsque les signes neurologiques ou l'émission d'urines rouges non hématuriques apparaissent.

II - LE SYNDROME NEUROLOGIQUE -

Les manifestations neurologiques, avec l'atteinte possible des fonctions respiratoires et la possibilité de séquelles motrices, déterminent le pronostic vital et fonctionnel de la maladie. Cependant, bien souvent elles conduisent au diagnostic soit par leur association au syndrome abdominal, soit que leur existence isolée fait retrouver la notion de crises douloureuses dans les antécédents.

L'atteinte neurologique n'est pas spécifique. Il s'agit d'une neuropathie périphérique du type polyradiculonévrite. Sa spécificité ne tient qu'à une association avec les autres syndromes de la maladie.

A/- LES TROUBLES MOTEURS

Ce sont des parésies ou des paralysies flasques. Elles sont présentes 27 fois, soit 56% des cas. Nous avons tenu compte des parésies, hypotonie, faiblesse musculaire et aréflexie; 2I fois les troubles moteurs sont présents dès le début de l'accès et 5 fois (I2-I9-70-II2-I25) les paralysies constituent le seul signe clinique (formes neurologiques pures).

I) - Mode d'installation

a) Siège de début: sur les 27 cas d'atteintes motrices plus ou moins marquées, IO fois il peut être précisé, IO fois le début est signalé au niveau des membres inférieurs et IO fois une quadriplégie est signalée d'emblée; 7 fois la topographie de début de la parésie est imprécise. Nous n'avons aucun cas de début au niveau des membres supérieurs. Ceci s'oppose aux conceptions classiques chez l'adulte (II5) selon lesquelles les paralysies débutent le plus souvent au niveau des membres supérieurs et très rarement au niveau des 4 membres d'emblée. Le mode d'installation passe probablement souvent inaperçu chez l'enfant.

b) Délai d'installation: les paralysies s'installent progressivement mais en général rapidement en quelques jours, parfois en I à 4 semaines par rapport au début de l'accès. Nous pouvons en effet préciser 9 fois sur 27 le

le délai d'installation par rapport au début de l'accès: 5 fois de I à 5 jours, 4 fois de I à 4 semaine.

c) - signes dedébut: ils sont précisés 20 fois, l'aréflexie 5 fois, l'hypotonie 5 fois, la diminution de la force musculaire 6 fois et l'amyotrophie 4 fois. Ces signes sont isolés ou associés, ils siègent au niveau des membres inférieurs ou d'emblée au niveau des 4 membres. Ils se complètent en 4 à I5 jours ou parfois plus rapidement sous l'action d'une drogue nocive

2) - Les paralysies à la phase d'état

a) - Type: les paralysies des membres sont les plus fréquentes. Elles sont du type flasque, plus ou moins complètes avec hypo ou aréflexie ostéotendineuse. Cette hypo ou aréflexie peut constituer le seul signe neurologique objectif (I-47).

b) - Topographie: souvent bilatérales et grossièrement symétriques ces paralysies sont le plus souvent extensives. L'extension est désordonnée et variable; elle réalise soit une paraplégie ou un paraparésie flasque (IO fois) soit une quadriplégie (I6 fois, 33% des 49 cas). La quadriplégie est signalée IO fois d'emblée; elle est 6 fois secondaire à une paraplégie, 9 fois complète et 7 fois partielle. La quadriplégie qui masque la topographie radiculaire de l'atteinte motrice prédomine 4 fois sur les membres supérieurs, 3 fois sur les membres inférieurs et 4 fois elle est diffuse.

Les paralysies prédominent sur les extenseurs et les extrémités des membres 7 fois (6 quadriplégies, I paraplégie) avec l'aspect du poignet et du pied tombant. L'aspect classique des "doigts qui font les cornes" par atteinte radiale n'est pas signalé parmi nos 49 cas, probablement en raison de la difficulté à le mettre en évidence chez l'enfant. La quadriplégie ne prédomine que 2 fois sur la racine des membres.

Selon l'étendue des paralysies la marche est plus ou moins difficile avec steppage. Les paralysies des muscles abdominaux et du tronc sont signalées 5 fois. Le début n'est jamais signalé à ce niveau chez l'enfant.

c) - L'amyotrophie: elle est importante et très précoce. Présente IO fois sur 49 cas, elle prédomine sur les extrémités où elle est diffuse. Responsable d'un amaigrissement rapide et intense, elle est réversible mais sa réparation est longue.

d) - Les troubles sphinctériens: présents 7 fois (I4%), il s'agit de rétention d'urines (3 fois), d'incontinences d'urines ou de selles ou des deux (3 fois), de l'association de rétention et d'incontinence (I fois). Dans tous les cas ces troubles accompagnent une quadriplégie dont 4 fois avec paralysie respiratoire.

e) - L'atteinte des nerfs crâniens: tous peuvent être atteints; parmi nos 49 cas, 5 fois la déglutition est troublée, chaque fois au cours d'une quadriplégie ou d'une paralysie respiratoire, 2 fois le voile est parétique (II2-ob.nºI), I fois il s'agit d'une paralysie faciale périphérique unilatérale (9), I fois d'une paralysie récurrentielle (I6), I fois d'un strabisme (I44), I fois d'une diplopie (I7), I fois d'une amaurose (I2) et I fois d'une dysarthrie (47).

f) - Les modifications électriques: elles sont souvent moins importantes que pouvait le laisser prévoir l'aspect clinique (66-I7I). L'examen électrique des nerfs périphériques a été pratiqué 2 fois sur 49 de nos cas (58-I4I). Il met en évidence une hypoexcitabilité et une réaction de dégénérescence partielle des 4 membres (I4I) ou dans le territoire du S.P.E. (58).

Les réactions électriques sont en fait très variables d'un malade à l'autre, selon l'intensité et la durée de l'évolution et selon le moment de l'examen. En phase précoce il n'y a pas en général de réaction de dégénérescence. Cependant MUSTAJOKI (I58) met en évidence une diminution de la vitesse de conduction nerveuse chez les adultes porphyriques latents.

EALES (I40) chez I2 adultes note que si la vitesse de conduction nerveuse est normale même dans les cas de porphyrie sévère, il existe des signes de désintégration des unités motrices et une activité de dénervation. Il ne signale aucun signe électrique infraclinique.

STEIN (202) pratique IO fois sur 46 malades adultes un examen électrique: il est 4 fois normal et 6 fois une atteinte nerveuse périphérique est mise en évidence (dénervation avec ou sans atteinte de la conduction nerveuse).

3) - L'évolution des paralysies

a) Très rarement la paralysie demeure isolée à un membre comme dans l'observation de DELLA CASA (47) ou à un segment de membre ou à un groupe musculaire, notamment au niveau de la main et des doigts. Elle peut cependant s'étendre d'un accès à l'autre (63-89).

b) Rarement on observe un début d'emblée bulbaire avec troubles cardiorespiratoires. On peut en rapprocher l'évolution de l'observation de SHARMA (I97) et de BENANI KAMANE (I7).

c) Nous n'avons pas trouvé chez l'enfant un début à type de radiculonévrites signalées chez l'adulte et survenant de façon successive dans des territoires éloignés les uns des autres.

d) Le plus souvent les paralysies porphyriques s'étendent d'une manière progressive et désordonnée de différentes façons:

- Nous n'avons aucun cas d'évolution "descendante": une atteinte des membres supérieurs se complète d'une paraplégie des membres inférieurs pour réaliser une quadriplégie.

- Nous avons par contre observé 6 fois une évolution "ascendante", le début se situant aux membres inférieurs. Le délai d'extension est de 3 à I5 jours. Au cours de cette extension, il est classique ce citer le symdrome de Landry, c'est-à-dire une extension ordonnée et successive des paralysies des membres inférieurs vers le tronc, puis les membres supérieurs et enfin les centres bulbaires. Il est en fait exceptionnel (2I9) car l'extension au cours de la P.A.I. est en général désordonnée, la paralysie respiratoire pouvant survenir au cours d'une atteinte neurologique périphérique minime ou en l'absence de celle-ci.

e) La paralysie des muscles respiratoires: nous l'avons constatée IO fois (2I%), dont 2 fois chez le même malade à IO jours d'intervalle (I7-50-58-75-63-84-94-89-I97-ob.nºI). L'atteinte est essentiellement diaphragmatique (9 fois), parfois associée à une paralysie des intercostaux et des muscles du cou.

La paralysie respiratoire est survenue 8 fois au cours d'une quadriplégie, soit simultanément (3 fois), soit après installation de la quadriplégie (de 3 à I6 jours). Elle survient dès le premier accès 8 fois.

Elle est de gravité variable: une ventilation assistée est nécessaire 4 fois (I7-50-58-ob.nºI); deux fois la paralysie respiratoire est bénigne (63-I97) et ne nécessite pas de V.A. Lorsque la V.A. est nécessaire, elle est le plus souvent prolongée: la malade de DOLL (50) et ventilée 4 mois, celle d'ESCANDE (58) I mois et celle de BENANI KAMANE (I7) I mois avant le décès.

Cette atteinte respiratoire s'accompagne souvent de troubles de la déglutition avec encombrement pharyngé (5 fois). Une bronchopneumonie est signalée 4 fois, dont 3 enfants ventilés (I7-58-ob. nºI).

L'extension bulbaire est possible, provoquant une mort subite (89).

L'insuffisance respiratoire aiguë périphérique ou centrale est la complication majeure de la P.A.I. Il faut en rechercher systématiquement les signes prémonitoires plusieurs fois par jour, même si les signes neurologiques sont mineurs et a fortiori si ceux-ci ont une extension ascendante.

f) L'évolution à long terme: les paralysies classiquement, régressent toujours complètement (66-2I9), rarement en quelques jours mais le plus souvent en quelques semaines ou quelques mois ou années.

En réalité, elles laissent souvent des séquelles: parmi nos 27 cas avec atteinte neurologique, des séquelles sont présentes 6 fois, dont I fois avec séquelles respiratoires (50). Le recul est de I an 2 fois (58-I4I), de I an I/2

I fois (50), de 2 ans I fois (84), de 4 ans I fois (ob.n°I), et de 20 ans I fois (63). SORENSEN (200) sur 95 cas de P.A.I. de l'adulte, dont 4I avec paralysies, dénombre I2 cas avec paralysies persistantes avec un recul d'au moins 3 ans.

B/- LES TROUBLES SENSITIFS

I)- Les troubles subjectifs

Ils sont présents I9 fois (37%). Nets surtout à la phase de début, ils précèdent les troubles moteurs mais peuvent persister durant tout l'accès.

Ils sont variés et peuvent s'associer. Il s'agit d'algies diffuses des membres (4 fois), de paresthésies (4 fois), de crampes (5 fois), de sciatalgies (2 fois), de myalgies (4 fois) exacerbées par la mobilisation et la pression et de douleurs déclenchées par la palpation des troncs nerveux périphériques (3 fois). L'hyperesthésie cutanée est signalée 4 fois et les céphalées 2 fois.

2)- Les troubles objectifs

Ils sont rares: 3 fois (6%). Il s'agit d'hypo ou d'anesthésie cutanée siégeant dans les mêmes territoires que les troubles moteurs. Ils sont difficiles à mettre en évidence chez l'enfant. Ils régressent (70) ou ils persistent à l'état de séquelles (63).

C/- LES CONVULSIONS

Elles sont présentes I3 fois (30%), d'emblée 7 fois et secondaires 6 fois, associées 5 fois à un syndrome abdominal et 7 fois à des paralysies (3 fois elles précèdent ces paralysies). Une seule fois elles restent isolées (I09). Elles peuvent dominer la scène clinique (9-63-II0).

Elles sont toujours généralisées, parfois récidivantes au cours du même accès (3 fois) ou lors d'un accès ultérieur (6 fois). Parfois elles réalisent un état de mal convulsif (94-96-I63).

Elles sont engendrées ou aggravées 4 fois par un traitement anticomitial (9-II0-I97-ob.n°I) ou par une intervention chirurgicale 3 fois (I7-I63-ob.n°2) ou par une P.L.(96).

D/- LES SIGNES NEUROLOGIQUES ACCESSOIRES

I)- Le retard psychomoteur

Cinq des 49 enfants présentent un retard psychomoteur dont 4 fois modéré (9-78-96-II2-I44). On peut l'attribuer dans ces 5 cas à la P.A.I. en l'absence d'autres causes de retard du développement (nous excluons notre première observation). Deux fois seulement le retard est important: QI à 80 pour la malade de HOTZ (96), QI à 50 pour la malade de MENDOZA (I44).

2)- Les troubles sensoriels

Ils sont rares (3 fois). Il s'agit de troubles visuels (47), de vertiges (II2), de surdité (70), de bourdonnements d'oreille.

3)- Les signes pyramidaux

Il s'agit de réflexes ostéotendineux vifs, précédant la paralysie flasque (II2) mais le plus souvent d'un signe de Babinski, noté 5 fois (I-9-94-II0-I44). Chez la malade de MENDOZA le syndrome pyramidal est plus complet.

4)- Les signes cérébelleux

Ils sont rares. Nous avons noté 2 fois un tremblement (96-II2), 5 fois une ataxie (9-I6-96-II0) et I fois un signe de Romberg (II0).

5)- Le syndrome méningé

Il est rare. Nous trouvons 2 fois une raideur méningée (94-2I8) avec une dissociation albumino-cytologique (albuminorachie à 0,65 g/l) chez le malade de HIERONS (94). Le L.C.R. est normal chez l'enfant de SALEN (2I8). L'albuminorachie est transitoirement basse chez l'enfant de LYSAUGHT (I25) qui présente une paraplégie.

Par ailleurs, une rachicentèse est pratiquée 5 fois pour des convulsions ou une paralysie ou un coma: le L.C.R. est normal.

E/- L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

Sept fois il est signalé perturbé: 3 fois sous la forme d'un tracé de souffrance cérébrale diffuse avec ralentissement généralisé (94-96-ob.N°2) et 4 fois il s'agit de manifestations paroxystiques épileptiformes généralisées (9-47-II0 ob.n°I). Mis à part le cas de DELLA CASA (47), 3 des 4 enfants dont le tracé est de type comitial présentent des convulsions.

Ces perturbations ne sont donc pas pathognomoniques de la P.A.I. Elles sont sans rapport avec les manifestations cliniques mais GASTAUT (69) note que les anomalies de l'EEG sont constamment présentes lorsqu'il existe des manifestations neurologiques centrales et au contraire absentes lorsque l'atteinte neurologique est uniquement périphérique.

D'une manière générale, les altérations de l'EEG sont fréquentes: STEIN (202) parmi 46 adultes signale des anomalies 34 fois, dont 4 fois localisées.

Les anomalies sont variables au cours des accès; elles régressent toujours après la fin de l'accès (202) sauf lorsqu'il existe une comitialité (9-II0-ob.n°I). Elles motivent ainsi l'administration intempestive d'anticomitiaux.

Les signes neurologiques n'ont rien de spécifique. Ils évoquent seulement une polyradiculonévrite ou une polynévrite. Cependant ils sont caractérisés par leur fréquence et par leur intensité, plus de la moitié étant représentée par une quadriplégie. C'est leur association aux urines rouges qui évoquera le diagnostic.

III - LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET DE LA CONSCIENCE -

Ils sont présents 27 fois, soit 56% des cas. Ces troubles sont très polymorphes, d'intensité variable et non spécifiques. Tous les types de troubles peuvent se voir chez le même malade, au cours du même accès et d'un accès à l'autre. Le même malade peut associer troubles de conscience et troubles psychiques.

Ils accompagnent en général les signes neurologiques et abdominaux. Ils apparaissent prédominants seulement dans 3 cas (forme abdominale et psychique-62-92-96). Ils évoluent

sans signe neurologique 3 fois (8-62-230). Ils ne sont jamais isolés dans les 27 cas.

Ils apparaissent soit d'emblée, soit secondairement notamment 5 fois après barbituriques et I fois après une intervention chirurgicale. Ils surviennent classiquement sur un terrain prédisposé.

Les troubles de conscience sont présents I6 fois. Il s'agit de confusion ou d'obnubilation ou d'un coma plus ou moins profond (8 fois). Un délire (2 fois) ou des hallucinations (3 fois) peuvent se manifester. Une amnésie est signalée I fois.

Les troubles psychiques sont signalés I6 fois. Il s'agit d'anxiété, d'angoisse, parfois extrême (62), d'agressivité, d'instabilité, voire d'agitation (2 fois). Le comportement hystérique, classique chez l'adulte, n'est rencontré qu'une fois (I7). Les troubles de l'humeur se manifestent par de l'apathie, de la tristesse (Io fois), de la dépression (92) avec parfois tentative de suicide (I7). A l'opposé, l'enfant peut présenter des accès d'excitation (3 fois).

Ces manifestations psychiques sont en relation avec l'affection. WETTERBERG, cité par GAJDOS (66), a mis en évidence une différence significative du pourcentage des troubles psychiques chez l'adulte entre les porphyriques et les sujets non porphyriques au sein d'une même famille.

Les troubles psychiques constituent un danger car ils motivent des prises de sédatifs ou d'anxiolytiques qui peuvent précipiter la survenue de paralysies.

L'évolution de ces troubles est en générale régressive. Cependant des séquelles psychiques sont possible (92-96).

IV - LES SIGNES ASSOCIES -

A/- LES SIGNES URINAIRES

I)- Les urines des accès de P.A.I. sont classiquement de couleur rouge foncé, dite porto. Elles sont présentes 4I fois, soit 83% des cas.

Cette coloration évocatrice du diagnostic est remarquée d'emblée 20 fois. Elle apparaît quelques jours après le début clinique, soit spontanément (4 fois), soit après barbituriques (4 fois). Les urines sont signalées 4 fois d'aspect normal à l'émission mais elles virent au rouge après exposition à la lumière. On ne possède pas de précision sur le moment d'apparition de la coloration 9 fois .

2)- Les urines au cours des accès de P.A.I. sont parfois rares. On retrouve cette oligurie 6 fois (I2%).

B/- LES SIGNES CARDIOVASCULAIRES

I)- La tachycardie

Elle est présente 25 fois (52%). Elle dépasse en général I20 à I30 par minute, avec des accès à plus de I50. Elle est plus accélérée que ne le voudrait la température. Parmi les 49 cas il est signalé plusieurs fois une accélération du rythme cardiqque parallèlement à la recrudescence des symptomes.

WALDENSTROM (2I9) observe en effet que la tachycardie est un très bon signe évolutif de la maladie. RIDLEY (I8I) signale que la tachycardie est le premier signe à apparaître lors d'un accès, notamment avant les paralysies et le dernier à disparaître. Par contre, STEIN (202) accorde peu de valeur à la tachycardie car elle est le plus souvent concomitante d'une hyperthermie.

L'ECG a relativement peu d'intérêt. Il peut être normal ou montrer, comme dans l'observation de GOODALL (78), un allongement de QT, souvent en relation avec une hypokaliémie, des ondes T pointues, symétriques, inversées ou non et un sous décalage de ST.

2)- L'hypertension artérielle

Présente I9 fois, soit 38%, elle est en général modérée. Elle évolue parallèlement aux autres symptomes et disparaît en fin d'accès. Elle varie comme la tachycardie, d'un jour à l'autre au cours du même accès.

C/- LES SIGNES ACCESSOIRES

I)- Les troubles vasomoteurs

Nous avons trouvé mentionné parmi les 49 cas d'enfants des oedèmes (47-58), une hypersialorrhée (78), une hypersécrétion bronchique (I7), des crises de sudation (8-62-78) et des bouffées vasomotrices (62).

2)- La fièvre

Présente I3 fois (27%) elle est en général modérée autour de 38. Les poussées hyperthermiques à 39° ou plus sont rythmées par les accidents évolutifs.

STEIN (202) la considère comme peu spécifique car elle est souvent concomitante d'une infection.

3)- Le subictère conjonctival

Nous l'avons rencontré 4 fois (8%) dont I fois avec une hépatomégalie (I6). L'hépatomégalie est isolée 2 fois (8-47).

4)- La pigmentation cutanée signalée chez l'adulte (7% des cas de WALDENSTROM) n'est pas retrouvée chez l'enfant. On ne rencontre jamais au cours de la P.A.I. l'eruption bulleuse de la porphyrie mixte.

Les signes cliniques d'un accès de P.A.I. sont peu évocateurs lorsqu'ils sont considérés séparément. C'est leur association et surtout la présence des urines porto, dénominateur commun pratiquement constant, qui orientent vers le diagnostic: 70% des 49 cas de l'enfant sont d'ailleurs représentés par une forme complète, associant douleurs abdominales, vomissements, paralysies, troubles du comportement et de conscience et urines porto.

La répartition des différents symptomes chez l'enfant est comparable à celles fournies par les statistiques de WALDENSTROM (2I9), GOLDBERG (75), STEIN (202) et DAROCHA (44) qui portent respectivement sur 2I9,50,46 et I8 adultes (tableau VII). Il existe cependant des discordances en ce qui concerne certains symptomes. Les troubles sensitifs subjectifs semblent moins fréquents chez l'enfant probablement en raison

des difficultés à les faire préciser. Les troubles psychiques et de conscience sont par contre plus fréquents, sauf pour les manifestations à type de délire et d'hystérie. Les statistiques de l'adulte n'individualisent pas les troubles de conscience et les troubles psychiques. Les convulsions sont également plus souvent rencontrées chez l'enfant, comme la coloration rouge des urines.

Tableau VI

REPARTITION DES SYMPTOMES

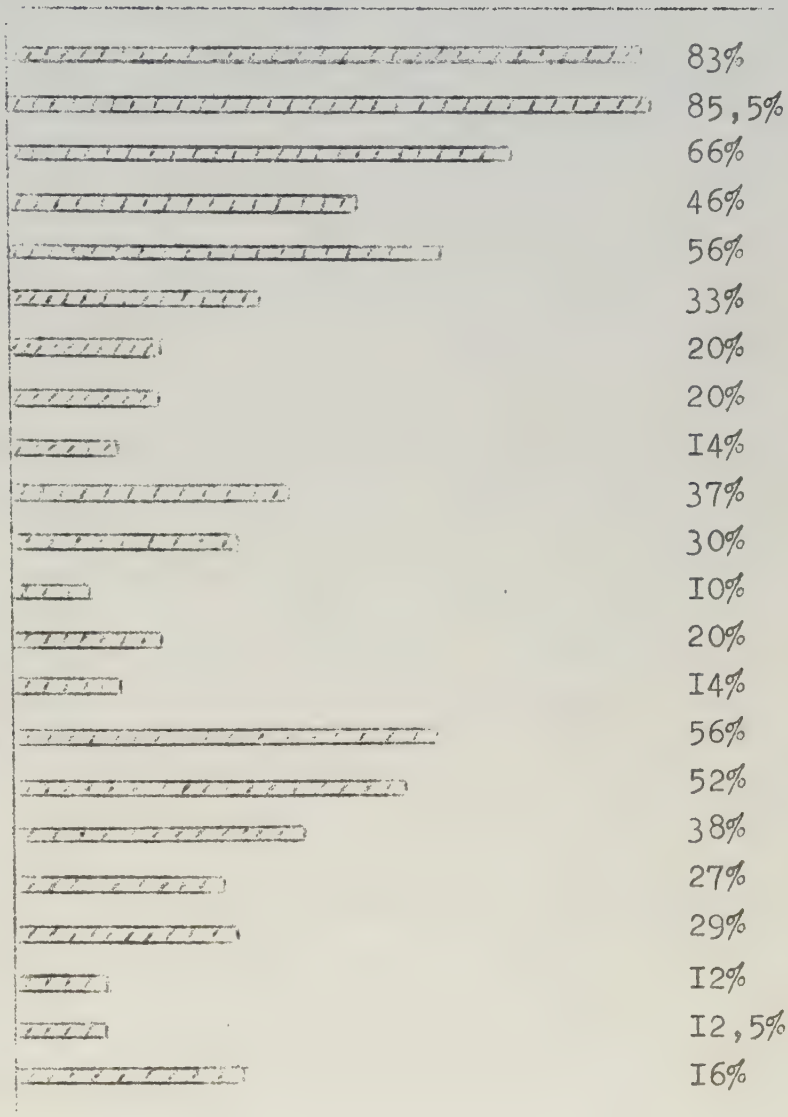


Tableau VII REPARTITION DES SYMPTOMES

(I) - Etude personnelle ..... 49 enfants
(2) - WALDENSTROM (2I9) ..... 2I9 cas dont 5 enfants
(3) - GOLDBERG (75) ..... 50 cas dont I enfant
(4) - STEIN (202) ..... 46 cas d'adultes
(5) - DAROCHA (44) ..... I8 cas d'adultes

Les chiffres sont exprimés en %

SYMPTOMES	I	2	3	4	5
Douleurs abdominales	87,5	85	95	95	94
Vomissements	66	59	78	43	66
Constipation	46	48	75	48	66
Diarrhée	8	9	I2	5	II
Anorexie	I5	-	-	-	27
Météorisme abdominal	6	-	-	2I	-
Paralysies	54	42	70	45	66
Aréflexie	I0	I6	55	25	33
Amyotrophie	20	-	-	-	22
Convulsions	30	I0	I5	I7	-
Atteinte paires crané-	20	-	28	32	22
Diplopie	2	3	-	8	-
Amaurose transitoire	2	4	8	4	-
Tr.sensitifs subjectifs	37	-	-	50	66
Tr.sensitifs objectifs	6	9	-	I9	-
Névralgies	6	I0	-	-	-
Céphalées	4	I4	-	-	-
Tr. psychiques Tr. de conscience	87	-	-	50	44
Apathie	20	II	-	-	-
Délire	4	27	-	34	-
Hystérie	2	I6	-	-	-

Tableau VII (suite)

SYMPTOMES	I	2	3	4	5
Tachycardie	47	28	65	80	66
HTA	3I	40	58	36	33
Hyperthermie	27	37	I5	9	22
Urines rouges	87	-	-	74	6I
Oligurie	I2	7	-	-	33
Protéinurie	I0	9	I5	-	-
Hyperazotémie	I2,5	I0	-	-	-
Leucocytose	29	7	22	I0	I0
Subictère	8	4	-	-	-

CHAPITRE VIII -

ETUDE BIOCHIMIQUE ET ENZYMOLOGIQUE

I - LES ANOMALIES DU METABOLISME DES PORPHYRINES -

A/- LES MOYENS D'ETUDE -

On en trouvera les détails techniques dans la thèse de M. BOUCHERAT (28).

I)- Le dosage des précurseurs urinaires

Il se pratique sur des urines fraîches et constitue l'examen capital pour le diagnostic de la P.A.I.

a) Le test de Watson et Schwartz: il détecte la présence de PBG sur un échantillon d'urine fraîche recueillie dans un récipient entouré de papier noir, afin d'éviter la transformation du PBG en uroporphyrines. C'est un test rapide et fiable s'il est pratiqué de la façon suivante (28-222-223):

- dans 2 ml d'urine, on ajoute 2 ml de réactif d'Ehrlich. Après agitation, on ajoute 4 ml d'une solution saturée d'acétate de sodium et ensuite 5 ml de chloroforme. Les complexes de coloration rouge, autres que celui dû au PBG, sont entraînés dans la phase chloroformique. Si au contraire la phase aqueuse est colorée en rose violet, il faut pratiquer une extraction en ajoutant à 3 ml de la phase aqueuse I,5 ml de butanol. La réaction est positive (présence de PBG) si la phase aqueuse conserve sa coloration rose violet.

- la lecture est soit qualitative (on admettra un résultat positif si ++ ou plus), soit quantitative (spectrophotométrie).

- la valeur du test: PEYREFITTE (I7I) a effectué 200 tests sur des urines de sujets normaux sans trouver de réaction positive. Ce test est sensible car les urines qui contiennent une quantité normale de PBG donnent une réaction négative.(I26). Le test qualitatif n'a qu'une valeur de dépistage,

b) la méthode de Mauzerall et Granick (28) est plus précise que la précédente. Elle se pratique sur un échantillon de 50 ml d'urine fraîchement émise, transportée le plus rapidement possible au laboratoire. Au mieux le sujet urine au laboratoire. Si la transmission est trop longue, M. BOUCHERAT recommande de faire 2 prélèvements séparés:

- dosage de l'AAL: 50 ml d'urine sur 0,5 ml d'acide acétique glacial (pH $<$ 6).
- dosage du PBG: 50 ml d'urine sur 2 à 3 g de bicarbonate de sodium (pH entre 7 et 8), à l'abri de la lumière.

Les précurseurs se dosent également dans le sérum.

2)- Le dosage des porphyrines

a) Uro et coproporphyrines urinaires: diurèse de 24 heures recueillie dans un récipient entouré de papier noir et placé à l'abri de la lumière.

b) Porphyrines fécales: une selle ou mieux un échantillon moyen de 24 heures.

c) Porphyrines érythrocytaires: I0 à I5 ml de sang sur héparine.

3)- La chromatographie des porphyrines urinaires et fécales

Elle est pratiquée systématiquement sur les urines et après un test de détection sur les selles. Elle permet la séparation et le dosage des porphyrines à 8 (uroporphyrines), 7,6, 5,4 (coproporphyrines) et 3 groupements carboxyliques. Cet examen est important pour différencier les porphyries hépatiques.

L'identification des isomères I et III des uro et coproporphyrines a perdu de son intérêt en raison des techniques chromatographiques et des dosages enzymatiques.

4)- Les dosages enzymatiques

a) Le dosage de l'activité de l'uroporphyrinogène-I-synthétase: le principe est de mesurer par fluorométrie la quantité d'uroporphyrine formée à partir d'une quantité connue de PBG, par les G.R. (I0 ml de sang sur héparine, à conserver dans la glace fondante et à transpor-

ter le plus rapidement au laboratoore), par les hépatocytes (méthode écartée de la pratique courante) ou par les fibroblastes cutanés en culture. La mesure se fait à une température donnée, en général 37°, et en un temps déterminé. Le dosage de l'uroporphyrine formée est plus significatif que celui du PBG disparu (80).

b) Le dosage de l'activité hépatique de l'AAL-S

Le principe est de mesurer la quantité d'AAL formée à partir d'une quantité connue de glycine. Le dosage se fait chez l'homme sur IO à 20 mg de foie prélevé par biopsie hépatique percutanée ou chirurgicale(28).

B/- LES CHIFFRES NORMAUX

Ils sont consignés dans les tableaux VIII et IX.

I) - Le PBG et l'AAL

MARCHI (I33) montre que le taux urinaire du PBG s'élève de 0 à I5 ans avec une pente assez faible (0,I mg/24h à la naissance; 0,5 à 6 ans; 0,8 à I2 ans). L'AAL subit la même évolution mais s'élève plus rapidement (0,5 à I an; 2,7 à I2 ans). Le rapport PBG/AAL est normalement inférieur à I.

KAZER (IOI) et BARLTROP (II) confirment cette étude pour l'AAL: 0,35 mg/24h de la naissance à I an; 2 mg à 5-6 ans; puis un plateau entre 2,5 et 3 mg. L'excrétion moyenne est de I,6 mg/24h, 95% des valeurs se situant entre 0,08 et 4,4 mg/24h.

L'élimination urinaire par kilo de poids corporel ou par m^2 de surface corporelle est indépendante de l'âge:

- PBG: 0,54 à 0,57 mg/m^2/24h (IOI)
- AAL: 0,08 mg/kg/24h (de 0,05 à 0,I)(II)

2) - Les porphyrines

La valeur normale de l'uroporphyrinurie est discutée car ce pigment prend naissance à partir du PBG pendant le recueil, la conservation et le transport des urines avant l'analyse.

Les valeurs de la coproporphyrinurie sont très dispersées selon les auteurs.

Tableau VIII VALEURS NORMALES DES PRECURSEURS ET DES PORPHYRINES

ENFANTS	URINES				FECES			G. R.			SERUM	
	* mg/24h + mg/100 ml		g/ 24h		g/g selles sèches			g/100 ml G.R.			g/100 ml	
	AAL	PBG	Urop.	Coprop.	Urop.	Coprop.	Protop.	Urop.	Coprop.	Protop.	AAL	PBG
HAEGER (85) 0.7 à 14 ans	0,25±0,1 (+)	0,05 (+)										
BARLTROP (11) 0 à 12 ans	0 à 6,5 (*)											
SSÜLENKER (191) 5 à 16 ans	0,5 à 2 (*)	0,03 à 1 (*)			9 à 74							
HSIA (97) 6 à 16 ans				4I à 75			0 à 45		0,5 à 3	22 à 175		
ALDRICH (4) 6 à 12 ans				75 à 113								
POLITZER (174) 0 à 1 an					0 à 10	0 à 10						
KASER (101) 0.1 à 15 ans	0,1à 2 (*)	0,07 à 1 (*)										
MARCHI (133 0 à 15 ans	0,3 à 3 (*)	0,1 à 1 (*)										
BOUCHERAT (28)		1 à 1,5 (*)							0,8 à 3	32 à 54		

Tableau VIII (suite)

ENFANTS	URINES				FECES			G . R .			SERUM	
	AAL	PBG	Urop.	Coprop.	Urop.	Coprop.	Protop.	Urop.	Coprop.	Protop.	AAL	PBG
WRANNE (238) 0 à 2 ans									3	20 à 100		
ADULTES												
GRANDCHAMP (80)	0,55 à 0,5 (+)	0 à 0,2 (+)										
GAJDOS (66) 1 à 2	1 à 2 (*)	0 à 2 (*)		0,05 à 0,2		5 à 12	6 à 41		5 à 10	30 à 50	20	0
BOUCHERAT (28)	3 à 3,5 (*)	1 à 1,5 (*)	0 à 40	0 à 300	10 à 20	0 à 50	0 à 113	0	0,3 à 2,3	16 à 52	19	0
MAUZERALL (138)	2,5 (*)	1 (*)										
MARVER (135)	0,4 à 2 (*)	0,2 à 1 (*)										
SCHLENKER (191)	0,6 à 2,5 (*)	0,1 à 1 (*)										
HAEGER (85)	0,3 ± 0,1 (+)	0,1 (+)	0 à 15	0 à I75		2 ± 2	15 ± I2					
GOLDBERG (75)				25 à 280		2 à 50	2 à 50					

Tableau IX VALEURS DE L'UPG-I-S

AUTEURS	TEMOINS NOMBRE	TEMOINS TAUX	P.A.I. NOMBRE	P.A.I. TAUX	MILIEU	UNITES
STRAND I970 (204)	9	55 ± 7,6	3	I4 ± 8	Foie	I
I97I (205-206)	20	40 ± 8	4	I9 ± 3	GR.-Fibro.	
I972 (207)	2I	35 ± 5,2	I0	I6 ± 3,3	GR.	
SASSA I973 (I88)	64	28,7± 6,8	I0	I5,3±4,5	GR.	2
I974 (I89)	37	35,7± 8,4	I0	I8 ± 5	GR.	
I975 (I90)	6	40,9±II,8	5	I2,4±2,7	Fibro.	3
I975 (I90)	25	57,4± 5,2	I	0 à I2	cell.amniotiques	
MEYER I973 (I48)	2I adult I0 enf.	67,I±I2,9 60 ±II,4	I8	38,5±5,82	GR. GR.	4
I973 (I48)	3	34 ± 7	3	I0 ± 3,5	Fibro.	5
MAGNUSSEN I974 (I3I)	28	40,7±I6	9	I7,6± 5	G.R.	6
MANDEL (I974 (I32)	II	0,855 ± 0,046	4	0,49±0,22	G.R	7
GRANDCHAMP I975 (80)	I0	50 ± 8	8	30 ± 6	GR.	8
KREINER BIRNBAUM I975 (I09)	I9 adult 20 enf. 3I n.nés (cordon)	37,9± 7,7 38,9± 7,4 87,6±I5,6	3	I6 ± 2	GR.	9
BONKOWSKY I975 (27)	6	II,3± 2,5	7	5,9±0,9	Fibro.	I0

(I) - pmol porphyrine/mg protéine/3h 37°
(2) - nmol urop/ml GR./Ih 37°
(3) - pmol urop/mg protéine/h 60°
(4) - pmol urop/mg protéine/30mn 37°
(5) - pmol urop/mg protéine/3h
(6) - nmol porphyrine/ml GR./h
(7) - nM/$I0^9$ GR./mn 45°
(8) - pmol urop/mg protéine/30mn 45°
(9) - nmol porphyrine/mlGR./h
(I0) - pmol porphyrine/mg protéine/3h

3) - L'UPG-I-S

Les chiffres normaux varient selon les auteurs (tableau IX).

Chez l'enfant 3 études font mention d'un dosage chez des témoins normaux dans les G.R.:

- GRANDCHAMP (80): I0 enfants de I5 jours à I0 ans
UPG-I-S = 50 ± 8 pmoles porphyrines/mg protéines/30 mn
- KREIMER BIRNBAUM (I09): 20 enfants de I à I5 ans
UPG-I-S = 38,9 ± 7,4 nmoles porphyrines/ml G.R./h
- MEYER (I48): I0 enfants de I à I2 ans
UPG-I-S = 60 ± II,4 pmoles porphyrines/mg protéines/30 mn

Ces trois auteurs soulignent l'absence de différence significative des chiffres de l'enfant par rapport aux adultes. Ceci s'oppose aux résultats de KOEHL (243) selon lesquels l'activité est d'autant plus faible que l'enfant est jeune, les taux de l'adulte étant atteints, pour cet auteur, à la puberté. KREIMER BIRNBAUM (I09) trouve, sur le sang du cordon de 3I nouveaux-nés un taux plus élevé que chez les enfants (87,6 ± I5,6).

Il ressort de cela qu'un taux d'UPG-I-S ne peut être apprécié que par rapport aux chiffres normaux de l'auteur en question.

4) - L'AAL-S

Les valeurs normales sont:

- BOUCHERAT (28) : 0 à I5 m µ moles d'AAL/g foie frais/h
- TSCHUDY (2I3) : I5 à 3I " "
- Mc INTYRE (I29) : 5 " "

C/- LES TAUX OBSERVES AU COURS DE LA P.A.I.

L'association des 3 données biologiques suivantes est pathognomonique de la P.A.I.: élévation du PBG dans les urines fraîches, taux normal des porphyrines fécales en phase de rémission et abaissement de l'activité de l'UPG-I-S.

I° - Les dosages urinaires et fécaux

On admet les chiffres pathologiques urinaires suivants:

AAL > 5 mg/24h et > 0,5 mg/I00 ml
PBG > 3 mg/24h et > 0,2 mg/I00 ml
Uroporphyrine > 50 µg/24h
Coproporphyrine > 300 µg/24h

a) En période de poussée aiguë

α) Les examens importants

- Urines fraîches: le PBG est élevé. C'est le signe essentiel. L'AAL l'est dans 2/3 des cas seulement (86) et à un degré moindre. HAEGER-ARONSEN (86) donne les valeurs suivantes chez 34 sujets atteints de P.A.I. dont 6 enfants: PBG de 0,3 à I5 mg/I00 ml; AAL de 0,6 à I0 mg/I00 ml; le rapport BBG/AAL est supérieur à I. Les urines fraîches de coloration normale ne contiennent que des précurseurs; Les urines fraîches de coloration rose ou rouge brun contiennent des précurseurs et des porphyrines pré-formées. Ces dernières sont représentées pour la plupart par l'uroporphyrine III.

- Urines de 24 heures:

L'élévation du PBG et de l'AAL est plus modérée. Cependant le PBG peut atteindre plusieurs dizaines de mg/24h, voire dépasser I00 mg/24h (66). STEIN (202) chez 46 adultes, dont 2I symptomatiques, note un taux de PBG de 30 à 200 mg/24h (M = 83) et d'AAL de 8 à I50 mg/24h (M = 42).

L'uroporphyrine III est très élevée et la coproporphyrine (surtout du type III) également à un taux moindre.

Le taux des précurseurs et des porphyrines varie d'un jour à l'autre chez le même malade, au cours du même accès, d'où la nécessité de répéter les dosages. ACKNER (2), WITH (233) et GAJDOS (66) ont insisté sur l'absence de corrélation entre le taux d'excrétion des précurseurs et des porphyrines et la gravité de la seène clinique. Le PBG peut même être absent dans de rares cas, au cours d'accès aigus (2-66-202-235).

La chromatographie des urines constitue un signe négatif important. En effet elle met en évidence que, si les porphyrines à 5 carboxyl prédominent sur celles à 6 et 7 carboxyl, ces

porphyrines à 5, 6 et 7 carboxyl restent en très faible proportion par rapport à l'uro et à la coproporphyrine (38-93).
CHU (38), sur 7 cas de P.A.I. donne les proportions suivantes: coproporphyrine 30 à 67%, uroporphyrine I8 à 96%, pentacarboxyliques 0,3 à I0%, hexacarboxyliques 0,2 à 2,6%, heptacarboxyliques 0,4 à 3,2%. Ces porphyrines sont du type III.

CHU (38) montre cependant que chaque type de porphyrie hépatique a son profil chromatographique propre, comme DOSS (24I) qui propose le schéma suivant au cours de la P.A.I.
type I:

urop. > coprop. > penta. > hepta. > hexa.

type II:

coprop. > urop. > penta. > hexa. > hepta.

Néanmoins les différences chromatographiques ne sont pas toujours bien nettes entre la P.A.I. et la P.V.

2)- Dans les fécès, le dosage des porphyrines est un important signe négatif: uro, copro, et protoporphyrines sont normales ou peu élevées (229). C'est l'uroporphyrine, type III, qui prédomine mais elle est moins élevée que dans les urines. La chromatographie des porphyrines fécales (93) confirme la faible proportion des porphyrines à 5, 6 et 7 carboxyl.

La porphyrine "X", décrite par RIMINGTON comme spécifique de la porphyrie mixte se trouve également dans les selles de la P.A.I. mais à des taux inférieurs cependant (0 à 30 µg/g de selle sèche) à ceux rencontrés dans la P.C.T. et la P.V. Ce dosage n'a pas d'intérêt pratique.

β) Les examens accessoires

- Dans le plasma, les porphyrines sont à des taux normaux mais les précurseurs sont élevés, de façon plus variable que dans les urines.

- Dans les G.R., les porphyrines, notamment la protoporphyrine, sont normales.

b) En période de latence:

α) Dans les urines, l'AAL et le PBG sont augmentés de façon inconstante et à un taux moindre. L'uro et la coproporphyrine sont normales ou peu augmentées.

En effet comme en période de poussée, l'élimination du PBG et des porphyrines subit des variations (66-235). Certains continuent à éliminer des taux élevés alors que les urines d'autres sujets restent dépourvues d'uroporphyrine et ne renferment du PBG qu'à des taux voisins de la normale (66). HAEGER-ARONSEN et WETTERBERG (229) citent I2 adultes qui, en phase latente, éliminent tous du PBG en quantité élevée et de façon constante.

En phase de latence, WATSON (223) estime que le taux de PBG est inférieur de 50 à 80% par rapport à l'accès aigu, ainsi que STEIN (202).

β) Dans les fécès, examen capital à pratiquer pour différencier la P.A.I. et la P.V. L'élimination des porphyrines fécales est constamment normale (93-229).

2)- Le dosage de l'activité de l'UPG-I-S

Parmi les 49 cas d'enfants, la détermination de l'activité de l'UPG-I-S a été pratiquée 4 fois (80-I09-I32-ob.n°2) sur les G.R., avec 4 fois un abaissement de 50% de l'activité par rapport aux sujets sains de la famille. Il s'agit de 4 formes symptomatiques dont le plus jeune est âgé de 2 mois (I32). Sur ces 4 cas, 3 fois le diagnostic a été fait en raison des antécédents familiaux (80-I09-I32). Ce dosage constitue le seul élément biologique du diagnostic 2 fois (80-I09), les deux autres comportant un dosage du PBG urinaire.

a) Valeur diagnostique

Au cours de la P.A.I., un abaissement de 50% de l'activité de l'UPG-I-S a été démontré par différents auteurs dans les G.R., les fibroblastes cutanés et les hépatocytes (5I-80-9I-I3I-I32-I48-I49-I5I-I89-204-206-207-2I4-2I5) par rapport aux sujets sains, aussi bien au cours de la forme symptomatique que latente. Les taux enzymatiques ne sont pas significativement différents entre ces deux formes (I88-I89). Ce dosage permet de confirmer les fomnes symptomatiques et les formes latentes excrétrices. Il permet surtout le dépistage des formes latentes non excrétrices, notamment chez l'enfant (I88-I89).

Tous les auteurs reconnaissent la spécificité de la diminution de l'activité de l'UPG-I-S au cours de la P.A.I. Elle est en effet normale au cours de la P.V., de la P.C.T., de la C.P.H. et de la protoporphyrie érythropoïétique(I3I-I5I-204-207).

b) Interprétation des résultats

Chaque résultat est à interpréter en fonction des normales du laboratoire et du substratum cellulaire utilisé (G.R., fibroblastes, foie). En effet d'après MEYER (I48), il existe une différence de l'activité de l'UPG-I-S mesurée sur les G.R. et sur les fibroblastes, au cours de la P.A.I. (tableau IX).

Si un abaissement de 50% de l'activité de l'UPG-I-S est le plus souvent retrouvé par rapport aux témoins, WATSON (I5I) a signalé, dans le foie, un taux nul chez un patient décédé et un taux de 25% chez un autre sujet biopsié.

Inversement, on peut avoir à faire à un taux se situant dans la zone douteuse, zone de chevauchement des valeurs normales les plus basses et des valeurs les plus hautes rencontrées au cours des P.A.I. confirmées. Cette zone qui prête à discussion, est signalée par plusieurs auteurs (I32-I47-I88-I89-243). MAGNUSSEN (I3I), sur les G.R., ne signale un taux "limite" qu'une fois sur 53 P.A.I. de l'adulte. BONKOWSKY (27) ne trouve pas de zone de chevauchement avec des dosages sur fibroblastes. Pour interpréter un taux "limite", on doit le comparer aux chiffres trouvés chez les membres de la famille à laquelle le sujet appartient (I88).

En effet, MEYER et STRAND (I47), SASSA et GRANICK (I88-I89) démontrent que, s'il existe des variations génétiques de l'activité de l'UPG-I-S d'une famille à l'autre chez les sujets normaux et chez ceux atteints de P.A.I. (3 groupes de valeurs d'après SASSA et GRANICK), les chiffres sont très proches au sein d'une même famille. Il en ressort que le dosage de l'activité de l'UPG-I-S ne peut se faire isolément chez un individu suspect de P.A.I. et que le chiffre en lui-même a moins d'importance que l'abaissement de 50% par rapport aux individus sains de la même famille.

MEYER et STRAND (I47) proposent d'utiliser pour départager les porteurs à valeur "limite" d'UPG-I-S et les sujets sains, un test de charge en AAL. En effet, ils mettent en évidence un parallélisme entre l'abaissement de l'UPG-I-S et la capacité à transformer l'AAL exogène: les porteurs de la tare éliminent une quantité significativement inférieure, par rapport aux témoins, de porphyrines urinaires et fécales et notamment de protoporphyrines, après une charge orale d'AAL (IO mg/kg).

L'abaissement de l'activité de l'UPG-I-S, déterminée en général sur les G.R., est désormais un moyen supplémentaire de diagnostic de la P.A.I. Son intérêt réside essentiellement dans les formes latentes. Ce n'est pas une méthode absolument fiable en raison de l'existence d'une zone de recoupement entre les valeurs normales et pathologiques.

3) - Les autres moyens du diagnostic

Ils ont peu d'intérêt.

a) Le dosage de l'AAL-S hépatique

Le dosage ne peut se faire que sur le foie, ce qui en limite la pratique (les G.R. sont dépourvus de l'enzyme).

L'élévation de l'AAL-S hépatique au cours de la P.A.I. a été démontrée (52-I6I-209-2I3). Les taux sont de 30 à 300 fois la normale. Cette élévation n'est pas spécifique car elle se rencontre au cours de la P.V., de la C.P.H., de la P.C.T. (52-I02-I29-I53-I95) et de la cirrhose hépatique (II8).

L'activité de l'AAL-S est normale, au cours de la P.A.I., dans les fibroblastes (26).

Ce dosage, en raison des difficultés techniques, de sa non spécificité et de la découverte de l'abaissement de l'UPG-I-S, n'a plus grand intérêt.

b) Le test de charge au glycocolle

Proné par RICHARDS et SCOTT (I82) pour le dépistage des formes latentes, il est pratiqué 4 fois parmi les 49 enfants (IO-96-II0).

- Protocole (26)

Absorption de 25 g de glycine à 7 heures du matin à jeun. On fait boire régulièrement pour maintenir la diurèse. On recueille les urines de 7 heures à I9 heures toutes les heures, puis globalement de I9 heures à 7 heures le lendemain matin. Sur chacun des échantillons d'urine, on dose l'AAL et le PBG. Les taux sont comparés à ceux des urines de la veille et des 24 heures qui suivent le test. On peut sensibiliser le test par une deuxième prise de glycine de 25 g ;4 heures après la première.

- Résultats

Chez les sujets sains, il n'y a pas de variation significative de l'AAL et du PBG. Chez les sujets atteints de P.A.I., l'exrétion est multipliée au moins par deux d'après RICHARDS et SCOTT (I82) en période de latence, et l'élévation du PBG apparaît vers la huitième heure.

Les 4 tests pratiqués chez l'enfant confirment que ce test est souvent pris en défaut pour le dépistage des formes latentes. KREIMER BIRNBAUM (II0) ne signale aucune modification de l'élimination des précurseurs chez un enfant atteint de P.A.I. et chez 3 de ses frères et soeurs. De même pour HOTZ (96). BARLTROP (I0), s'il note une élévation significative chez un enfant porteur de P.A.I. confirmée, signale que les deux autres frères dont un est porteur d'une forme paucisymptomatique et qui élimine, à l'état de base, plus de précurseurs que son frère atteint, ont un test de charge négatif.

La carence de ce test pour le dépistage des formes latentes est confirmée par LORIAUX (I22): les précurseurs ne s'élèvent pas chez I5 sujets apparentés à une P.A.I. PRATO (I76), sur I8 individus issus de P.A.I., n'enregistre une élévation des précurseurs que 6 fois, alors qu'on s'attendrait à en trouver 9.

Au cours du test de charge au glycocolle, BARLTROP (I0) KREIMER BIRNBAUM (II0) et PRATO (I76) ont noté une augmentation de l'élimination des coproporphyrines fécales et/ou urinaires chez certains collatéraux de P.A.I. et chez les sujets atteints de P.A.I. Néanmoins on ne peut retenir le diagnostic de la tare sur ce seul signe. Le jeûne n'améliore pas la réponse au gly-

cocolle (46).

Ce test semble avoir plus de valeur diagnostique en cè qui concerne les P.A.I. symptomatiques, en phase de rémission. LORIAUX (I22) note une réponse explosive au glycocolle chez 5 sujets atteints, en phase de rémission, et RICHARDS et SCOTT (I82) chez 7 individus sur 9 atteints de P.A.I. signalent une augmentation des précurseurs. Par ailleurs, la valeur diagnostique de ce test, lors d'accès aigus avec élimination urinaire de précurseurs proche de la normale, est confirmée (7-32-35).

Le test de charge au glycocolle, s'il est constamment négatif au cours de la P.C.T., ne différencie pas la P.A.I. et la P.V.

En raison de ces réponses par défaut et de l'acquisition du dosage de l'UPG-I-S, ce test est en voie d'abandon pour le dépistage des formes latentes, d'autant plus que chez l'enfant le recueil d'urine peut être entaché d'erreurs.

II - LES ANOMALIES BIOLOGIQUES EN DEHORS DES PORPHYRINES -

A/- LES TROUBLES HYDROELECTROLYTIQUES

I) - Fréquence et type

Présents 8 fois sur 49 cas, soit I6%, (9-I2-I7-78-89-II0-I63-ob.n°I), ils sont représentés par une hypochloronatrémie parfois associée à une hypokaliémie (3 fois) et plus rarement à une hypomagnésémie et à une hypocalcémie (ob.n°I).

STEIN (202), parmi 46 adultes, signale I3 fois une hyponatrémie.

2) - Signes associés

Des vomissements (I seule fois avec hypokaliémie et alcalose - I7) et une déshydratation sont présents 3 fois.

Une oligurie est signalée 2 fois (II0-ob.n°I)

Des troubles de conscience, des convulsions et des parésies sont présents 7 fois.

3) - Evolution

L'hypochloronatrémie persiste plusieurs jours 7 fois, malgré l'apport de sel intraveineux.

4) - L'origine

- les vomissements, une hyperhydratation iatrogène.

- un syndrome d'hypersécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (S.H.I.ADH). Parmi les 49 enfants il a été suspecté 3 fois (78-II0-ob.n°I). On peut en outre l'évoquer dans les observations de BENANI KAMANE (I7), de BARCLAY (9) et de NORDOY (I63).

Le malade de GOODALL (78) est semi-comateux et paraparétique. Sa natrémie est à I24 mEq/l et la densité urinaire à I030. Il s'améliore avec la restriction hydrique. Le malade de KREIMER BIRNBAUM (II0) présente des troubles de conscience, des convulsions récidivantes, une oligurie, une hypochloronatrémie persistante et une densité urinaire de I03I. Les signes cliniques et biologiques régressent avec la restricyion hydrique. BENANI KAMANE (I7) fait mention de troubles de conscience et de convulsions récidivantes, évoluant parallèlement à une hypochloronatrémie et à une hypokaliémie durables. La densité urinaire est de I035. Ces troubles persistent malgré des perfusions de sel supérieures aux pertes urinaires. BARCLAY (9) note la persistance, au moins pendant 5 jours, de l'hypochloronatrémie malgré un apport de sel et l'absence de vomissement, avec convulsions subintrantes et troubles de conscience. NORDOY (I63) précise que les troubles ioniques, dominés par l'hypokaliémie alors que l'enfant ne vomit pas, résistent à l'apport d'ions et ne se corrigent qu'avec la rémission de la poussée.

Sur ces 6 cas, 2 fois seulement un diabète sodé est signalé (I7-ob.n°I) et I seule fois (ob.n°I), un dosage de l'activité antidiurétique urinaire est pratiqué. Ce dosage est normal.

Ce S.H.I.ADH, noté parfois au cours de la P.A.I. de l'adulte (90-I05-I62-I66-203-I2I), se caractérise par:

a) des signes biologiques

- une hyponatrémie du type dilutionnel (azotémie, protéinémie et hématocrite abaissés)

- un diabète sodé ($>$ 20 à 30 mEq/l). Il n'est pas obligatoire si l'apport sodé est faible.

- une hyperosmolarité urinaire concomitante d'une hypoosmolarité plasmatique.

- des fonctions rénales (urée et clearances) et surrénales (absence d'insuffisance surrénale et d'hyperaldostéronisme) normales.

- l'incapacité de positiver la clearance de l'eau libre lors d'une charge en eau.

- l'impossibilité de corriger l'hyponatrémie et d'abaisser la natriurèse lors d'une charge en sel.

- l'amélioration par contre de l'hyponatrémie et du diabète sodé par restriction hydrique.

- l'élévation de l'activité antidiurétique urinaire et plasmatique, cette activité diminuant sous restriction hydrique.

- par ailleurs il peut exister une hypomagnésémie et une hypocalcémie avec des signes de tétanie (90).

b) des signes cliniques

- une hydratation normale: absence de déshydratation et d'oédème ou à la rigueur, une hyperhydratation discrète.

- une prise de poids, parfois discrète, et une oligurie.

- on peut distinguer, selon le taux de la natrémie, différents degrés dans les symptomes (I05):
Les symptomes sont discrets tant que la natrémie est supérieure à I20 mEq/l.
Lorsque la natrémie est inférieure à I20 mEq/l, les signes d'intoxication par l'eau apparaissent: irritabilité, anorexie, nausées, vomissements, modifications de l'humeur puis confusion.
Lorsque la natrémie est inférieure à II0 mEq/l, les troubles neurologiques sont sévères avec aréflexie, hypotonie, parésie, paralysie bulbaire, coma et convulsions.

c) Ce S.H.I.ADH a été attribué à des lésions primitives des noyaux hypothalamiques supraoptiques et paraventriculaires, démontrées sur des sujets décédés de P.A.I. (I66-203). Ce syndrome est stimulé par la morphine, les barbituriques, le B.A.L. et l'E.D.T.A. (I62), ce qui constitue un argument supplémentaire pour proscrire ces médicaments.

La réalité de ce S.H.I.ADH est discutée (53-202). EALES (53) constate chez IO adultes atteints de P.A.I. ou de P.V. que l'hyponatrémie s'accompagne d'une altération des clearances glomérulaires, que l'hyperazotémie est constamment présente et que le volume extra cellulaire est le plus souvent diminué. STEIN (202), en raison de cette diminution du volume extra cellulaire, parle de sécrétion appropriée d'ADH et la retient 4 fois sur I3 hyponatrémies rencontrées parmi 46 adultes.

B/- L'HYPERLEUCOCYTOSE

Présente I4 fois (29%), elle est en général supérieure à II000 G.B./mm^3 avec une polynucléose supérieure à 75%. Elle s'élève lors de la recrudescence des signes et disparaît lors des rémissions (ob.n°I). Sa valeur est moindre en cas d'infection associée.

On trouve parfois une anémie (I7I) comme dans notre première observation. On peut parfois l'attribuer à une dilution comme au cours du S.H.I.ADH.

C/- L'ATTEINTE HEPATIQUE

Nous trouvons mentionnée 3 fois une atteinte hépatique parmi les 49 enfants: la malade de FORD (63) n'excrète que 45% de la B.S.P. en 2 heures, la malade de DELLA CASA (47) et celle de BELLOMO et RIZZO (I6) ont des tests hépatiques d'inflammation perturbés durant l'accès. HARBANS LAL (89) signale un abaissement transitoire de la prothrombine chez son malade. Dans notre première observation, la bilirubine est élevée de façon isolée.

Chez l'adulte, WALDENSTROM (2I9) signale l'augmentation très fréquente de la bilirubine. GOLDBERG (75) explore 20 de ses 50 sujets sans trouver d'anomalie. STEIN (20I) sur IO P.A.I. de l'adulte note une anomalie de la clearance de la B.S.P., plus marquée en période symptomatique qu'en période latente. C'est la deuxième pente, correspondant à la conjugaison et à l'excrétion, qui est atteinte. Les autres fonctions hépatiques sont normales chez les IO sujets.

D/- L'ATTEINTE RENALE

I) - L'hyperazotémie

Présente au cours de 6 accès (I2,5%) (9-I7-63-78-230-ob.n°I), elle est 3 fois supérieure à I g/l et 2 fois associée à une oligurie (230-ob.n°I). L'apparition de l'hyperazotémie est variable par rapport au début de l'affection. La régression de l'hyperazotémie est connue 3 fois (9-78-ob.n°I). Elle persiste chez le malade de WHITELAW (230) qui présente une diminution des clearances glomérulaires et chez la malade de BENANI KAMANE (I7) qui décède.

Son origine est discutée: hypercatabolisme, insuffisance rénale fonctionnelle par déshydratation ou par perte de sel (53). Les malades de BARCLAY (9), de BENANI KAMANE (I7) et de GOODALL (78) ont une urée élevée en même temps qu'une hyponatrémie.

2) - L'altération des fonctions rénales

Nous en avons deux exemples: la malade de FORD (63) présente une atteinte tubulaire (P.S.P. faiblement éliminée, 45% à la 2ème heure); WHITELAW (230) signale une atteinte glomérulaire avec diminution de la clearance de la créatinine (25 ml/mn).

SCHLEY (I93) étudie les clearances rénales de 7 adultes atteints de P.A.I. (P.S.P., inuline, créatinine, P.A.H.). Les clearances ne sont abaissées qu'au cours des accès qui s'accompagnent d'hyperazotémie et d'oligurie. Elles se normalisent en dehors des accès. Il y a une corrélation entre l'abaissement des clearances et la fréquence des accès et l'ancienneté de la P.A.I. Les I0 sujets atteints de P.A.I., étudiés par EALES (53), voient leur filtration glomérulaire revenir à la normale à la fin de l'accès en moins de I5 jours, parallèlement à la correction des l'hyponatrémie et du PBG urinaire.

3) - L'albuminurie

Nous la trouvons 5 fois, soit I0% des 49 cas. Sa nature tubulaire ou glomérulaire n'est pas précisée ni son évolution régressive ou persistante.

E/- L'HYPERCHOLESTEROLEMIE

L'hypercholestérolémie n'existe que chez un seul des 49 enfants (230). Elle est associée à une augmentation des lipoprotéines et à un taux de lipoprotéines à la limite supérieure de la normale.

LEES (II7) sur IO adultes atteints de P.A.I. (2 en crise et 8 en rémission) note 9 fois une augmentation des lipoprotéines et parmi ces 9, 5 ont une hypercholestérolémie.

TADDEINI (2IO) sur 300 cas de porphyries de l'adulte (P.A.I. et P.V.), signale une hypercholestérolémie chez 3I P.A.I. sans manifestation clinique propre.

F/- AUTRES TROUBLES BIOLOGIQUES

I) - WHITELAW (230) trouve chez sa malade une élévation de la fraction de la thyroxine liée aux globulines mais avec un taux de T4 libre, un I.T.L. et une fixation thyroïdienne normale. L'enfant ne présente aucun signe d'hyperthyroïdie.

HOLLANDER (95) confirme, sur 26 adultes atteints de P.A.I., que le P.B.I. et la capacité de fixation de T4 par la T.B.G. sont élevés, avec un taux de T4 libre, un I.T.L. et une fixation thyroïdienne normaux.

2) - Les anomalies de l'hormone de croissance ont été signalées par PERLROTH (I67) chez 7 adultes atteints de P.A.I.: sous charge en glucose, il se produit soit une élévation paradoxale, soit une diminution moindre et plus lente par rapport aux témoins de la courbe de GH.

DELLA CASA (47), dans ses deux cas apparentés, signale la coexistence d'un nanisme d'allure hypophysaire.

ALDRICH (3) a signalé l'existence d'un retard de croissance et de malformation congénitale au cours de porphyries expérimentales chez l'embryon de poulet.

3) GOLDBERG (76-77) met en évidence, chez 34 adultes atteints de P.A.I., une augmentation significative des I7 cétostéroïdes plasmatiques et urinaires. Il s'agit d'une augmentation des dérivés glucuroconjugués de l'éthiocholanolone, de l'épiandrostérone, de la DHA, et de la DHA-S. Dans un cas, l'administration de dexaméthasone, entraîne une diminution des I7 cétostéroïdes, des porphyrines et des précurseurs urinaires avec amélioration clinique parallèle. GOLDBERG démontre que l'injection intrapéritonéale chez le rat, de ces dérivés hormonaux, entraîne une augmentation de l'AAL-S hépatique.

CHAPITRE IX

EVOLUTION, PRONOSTIC et TRAITEMENT

I) - Evolution de la P.A.I.

Elle est imprévisible.

A/- DUREE DE LA POUSSEE AIGUE

Elle est extrêmement variable. Elle peut être précisée I6 fois: 9 fois I semaine, I fois deux semaines, 5 fois 3 semaines et I fois I mois. Dans quelques cas elle ne dure que quelques jours.

Les troubles digestifs régressent constamment, mise à part la constipation qui peut persister entre les accès. Les troubles neurologiques s'ils régressent le plus souvent, laissent parfois des séquelles motrices bénignes ou graves (22%), et/ou sensitives (2%),et/ou psychiques (4%), et/ou épileptiques (8%).

Chez l'adulte, BONDUELLE (24) a décrit une évolution caractéristique de l'accès: la période préparalytique est celle des troubles digestifs et des troubles psychiques, les douleurs ne durant que quelques jours alors que la constipation se prolongera longtemps. La période paralytique apparaît entre le 30ème et le 40ème jour, les paralysies devenant maximum en 5-6 jours et réalisant une quadriplégie complète ou limitée à certains groupes musculaires. Le danger est alors l'atteinte respiratoire périphérique ou centrale. Après une période stable de I à 4 semaines, la période de régression s'amorce et s'étale sur plusieurs mois, plus ou moins longue selon la profondeur et l'étendue des paralysies. C'est au cours de cette période que s'atténuent et disparaissent les troubles digestifs, psychiques et généraux. Ce type d'évolution n'est pas aussi net chez l'enfant, notamment les paralysies semblent apparaître plus tôt.

B/- EVOLUTION A LONG TERME

La maladie évolue par poussées successives. Leur nombre, leur gravité,et l'intervalle entre elles sont variables chez le même malade et d'un malade à l'autre. Certains feront plusieurs poussées graves et proches, d'autres ne présenteront qu'un ou deux accès bénins et éloignés.

Onze fois le nombre d'accès, parmi les 49 enfants, est égal ou supérieur à 2. La malade de GUPTA (84) fait 3 accès, dont I neurologique en 4 mois; celle de HOTZ (96) fait 2 accès neurologiques en 30 ans; celle de FORD (63) fait 7 accès en 4 ans, dont 3 avec convulsions et au 2ème une quadriplégie avec paralysie respiratoire; celle de DOLL (50) 4 accès en I6 mois, le premier avec quadriplégie et paralysie respiratoire et les 3 autres à forme digestive; la malade de BELLOMO (I6) présente 2 accès en 3 mois à forme digestive et celle de WHITELAW (230) 3 en 2 ans à forme digestive. Le malade de KUCERA (II2) présente 3 accès en I mois, dont 2 neurologiques; celui d'HARBANS (89) 2 en 3 mois, avec quadriplégie et paralysie respiratoire au 2ème; celui de KREIMER BIRNBAUM (II0) 5 accès en 22 mois, dont 4 avec convulsions. Le malade de BLEIFER (I9) présente deux accès de quadriparésie en I5 jours et celui d'ABALLI (I) 2 accès digestifs en 4 mois.

Au total, 35 accès se répartissent en 20 accès digestifs et I5 accès neurologiques.

II - LE PRONOSTIC -

Nous notons 8 décès sur 49 cas infantiles (I6%) (I5-75-89-94-I52-I85-2I8-ob.n°I). Il s'agit de 7 garçons et d'une fille. Le décès a lieu 6 fois entre I0 et I5 ans.

D'une manière générale, WALDENSTROM (2I9) observe le maximum de la mortalité (35%) entre 20 et 30 ans et en-dessous de 20 ans I0% de la mortalité. Chez l'adulte la mortalité générale est évaluée à 25% (44-75).

Les éléments du pronostic

- la mortalité est liée à l'atteinte neurologique: sur le 8 décès, 4 présentent une quadriplégie avec paralysie respiratoire, 2 une quadriplégie et I une paralysie respiratoire apparemment isolée. Les circonstances du décès du malade de MONRO (I52) sont imprécises. Sept fois sur 8, le décès survient lors du premier accès neurologique. Le malade d'HARBANS (89) décède lors du 2ème accès par paralysie respiratoire, 3 mois après le Ier qui comprenait des signes neurologiques mineurs.

Les paralysies respiratoires constituent le danger évolutif majeur: elles sont responsables de 5 décès sur 8. (I7-75-89-94-ob.n°I). Elles sont elles-mêmes de mauvais pronostic: 5 des IO paralysies respiratoires décèdent et sur ces 5, 2 enfants sont ventilés (I7-ob.n°I) et 3 ne le sont pas (75-89-94). LA V.A. est donc entachée d'une lourde mortalité (sur 4 V.A., 2 décèdent). Chez l'adulte, DAROCHA (44) signale 7 fois une V.A., dont 6 qui décèdent; LARENG (II6), sur un total de 38 V.A. de la littérature, donne un pourcentage de décès de 57%.

La survenue d'une complication infectieuse broncho-pulmonaire grève le pronostic. Nous relevons 4 fois (I7-58-94-ob.n°I) une bronchopneumonie ou une atélactasie, avec 3 décès (I7-94-ob.n°I) dont 2 sont ventilés (I7-ob.n°I). Chez l'adulte, LARENG (II6) ne retrouve une complication pulmonaire infectieuse que dans 7% des cas

- le pronostic dépend aussi de l'administration de drogues dangereuses: sur 8 décès, 3 avaient reçu une association comprenant entre autres du phénobarbital.

III - TRAITEMENT

A/- TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

I) - L'éviction des produits porphyrinogènes

Une fois le diagnostic établi, il est nécessaire de remettre au malade ou à sa famille, une liste dont tous les médicaments proscrits et des principaux autorisés. Le danger des interventions chirurgicales pratiquées avec les anesthésiques déconseillés sera souligné.

On recommendera l'abstention thérapeutique la plus grande.

2) - Le conseil génétique -

Deux éventualités sont possibles:

- l'un des parents appartient à une famille de porphyriques mais ignore s'il est porteur de la tare. Avant tout, il est nécessaire de pratiquer chez lui un dosage répété des précurseurs urinaires et de l'activité de l'UPG-I-S érythrocytaire.

- l'un des parents est porteur de la tare. Il est nécessaire d'avertir les parents d'un risque de 50% d'atteinte de l'enfant, mais le conseil sera tempéré par les faits suivants: la P.A.I. est exceptionnellement symptomatique avant I5 ans, elle est assez rarement invalidante ou mortelle et les accès semblent désormais jugulés par le traitement à l'hématine. La grossesse ne peut donc pas être déconseillée.On sera plus prudent si la fratrie comprend I ou 2 enfants sains.

- Il sera par contre nécessaire de pratiquer, chez un nouveau-né issu de parents dont l'un est porphyrique, un dosage de l'activité de l'UPG-I-S, sur le sang du cordon. Il a été en effet montré que le diagnostic de la tare est possible sur le sang cordonal (I09). Si l'activité est abaissée en période néonatale, par rapport à des témoins nouveaux-nés, il sera nécessaire de confirmer ou d'infirmer le portage de la tare dans les semaines ou les mois suivants. Le diagnostic précoce permet en effet une éviction des drogues toxiques.

Le diagnostic anténatal de l'affection par dosage de l'activité de l'UPG-I-S sur culture de cellules amniotiques prélevées par ponction, tel qu'il a été réalisé par SASSA et GRANICK (I90), semble disproportionné par rapport à l'intérêt immédiat que l'on peut en tirer. Le problème d'une interruption de grossesse ne se pose pas, sauf si la mère, dont un ou plusieurs enfants sont déjà atteints, la demande à titre thérapeutique. Il sera alors utile de savoir si le foetus est atteint ou non. Le taux d'UPG-I-S déterminé sur cellules amniotiques doit être comparé à des témoins déterminés dans les mêmes conditions.

B/- LE TRAITEMENT A VISEE CURATIVE

Au cours de la P.A.I., dont les rémissions peuvent être spontanées, il est difficile d'apprécier l'efficacité d'une thérapeutique.

I) - Traitement symptomatique

a) En présence de crises douloureuses abdominales, on pourra utiliser l'atropine, la neostigmine (66), la guanéthidine (2I6), la péthidine (Dolosal+), ou encore la méthadone mais les deux dernières exagèrent la constipation, favorisent les vomissements et dépriment l'état de conscience et les centres respiratoires. C'est pourquoi on préfère la chlorpromazine qui semble donner de bons résultats quoique transitoires. Elle est utilisée 8 fois parmi les 49 enfants, avec apparemment un effet positif. STEIN (202) signale aussi son action favorable sur les douleurs.

b) En présence d'une convulsion, les barbituriques étant contre-indiqués, on utilisera le chloral ou le bromure ou encore le diazepam, notamment au cours d'un état de mal, de préférence à l'Hémineurine+.

c) En présence d'une crise d'agitation, on utilisera le paraldehyde, le chloral, la chlorpromazine (I7I) ou la propériciazine (Neuleptil+).

d) Les manifestations cardiovasculaires: on ne traitera la tachycardie et l'hypertension artérielle que lorsqu'elles sont menaçantes. On utilisera les sympatholytiques, du type guanéthidine (Isméline+, Envacar+) dont l'effet favorable a été signalé (2I7), ou les bloquants du type propanolol. (5-6-I3-26-I92), efficaces également sur les autres symptomes.

e) Les troubles hydroélectrolytiques: leur correstion est souvent difficile (I64). Elle dépend en effet du mécanisme d'origine.

- il s'agit d'une déshydratation avec les signes cliniques et biologiques dûs aux vomissements. La réhydratation est indiquée.

- il s'agit d'un S.H.I.ADH. Il est nécessaire de réduire les apports hydriques (les pertes insensibles, 20 ml/kg/j

plus la diurèse journalière). On apportera les besoins physiologiques en sel (0,2 g/kg/j). Un supplément de sel n'est utile que lorsque des signes neurologiques graves sont présents, notamment des convulsions. On associera au besoin sulfate de magnésium et calcium. Ce traitement sera maintenu jusqu'a ce que la diurèse reprenne et que la natriurèse diminue. D'où la nécessité de surveiller chaque jour le poids corporel, la diurèse et de pratiquer un ionogramme sanguin et urinaire.

- En fait, la situation n'est pas toujours aussi bien tranchée. Les vomissements, une séquestration dans les anses intestinales, une diarrhée peuvent masquer une antidiurèse qui se révèlera sous perfusion. De même, la correction d'une hypovolémie en levant l'antidiurèse, démasque celle-ci. Inversement une restriction hydrique peut être mal supportée par un sujet hypovolémique. NOUAILHAT (I64) conseille ainsi le contrôle de la masse sanguine avant de décider l'attitude thérapeutique.

f) Le traitement de l'insuffisance respiratoire

Il s'agit de la V.A. sur intubation nasotrachéale puis sur canule de trachéotomie lorsque la paralysie persiste. Les dangers sont les complications infectieuses bronchopulmonaires, l'hypersécrétion bronchique, les troubles de la déglutition et les complications du décubitus.

g) Le Nursing et la rééducation sont entrepris très tôt pour lutter contre les escarres (58), l'amyotrophie et les paralysies.

2° - Traitement étiopathogénique

a) L'apport calorique

- le régime hypercalorique: WELLAND (228) démontre que le régime hypocalorique ou un régime ne contenant que des graisses ou seulement des graisses et des protéines, produit une augmentation des précurseurs urinaires chez 7 porphyriques latents, un seul développant une crise aiguë. Les taux reviennent à la normale avec un régime hypercalorique et avec la réintroduction des glucides et des protides dans le régime.

Ces malades ne doivent donc pas rester à jeun mais au contraire recevoir un régime hypercalorique, riche en glucides

et en protides, au besoin, lors des accès aigus, par administration intragastrique continue à la pompe (I64).

- les perfusions de glucosé hypertonique, basées sur le principe de l'effet glucose (inhibition de l'AAL-S) ont été utilisées par STEIN (202) dans I4 accès avec IO fois une amélioration. Les doses chez l'adulte sont de 400 à 600 g/j avec de l'insuline en cas de mauvaise tolérance. Elles sont parfois un échec (202-225).

b) Les méthodes d'épuration

- l'épuration extrarénale ne semble pas justifiée si on admet que l'AAL et le PBG ne sont pas toxiques (GOLDBERG) et qu'ils ne sont pratiquement pas retrouvés dans le dialysat (I80). C'est pratiquement un échec constant (25-I64-I80).

- l'exanguino-transfusion est d'efficacité variable d'un auteur à l'autre. DAROCHA (44) la pratique 4 fois en crise aiguë chez l'adulte et note une bonne corrélation entre l'amélioration clinique et biochimique. PERROT et THIVOLET (I68) ont conseillé les soustractions sanguines préventives des accès.

c) Nous ne ferons que citer les traitements qui n'ont pas fait leurs preuves: A.C.T.H., corticoïdes, chélateurs (B.A.L.), E.D.T.A.), la vitamine B6 (56-88) et la vitamine E (25-I56-I57-I59-224).

d) L'adénosine 5 monophosphorique

GAJDOS (65) montre, chez le rat intoxiqué par différentes drogues porphyrinogènes, que le taux hépatique d'ATP est bas et que l'apport d'ATP inhibe l'apparition de la porphyrie expérimentale ou diminue l'excrétion urinaire et fécale des porphyrines avec un temps de latence de 3 semaines.

Sur le plan pratique, les résultats sont très contradictoires. Certains ont signalé un effet positif (66-I20). La plupart enregistre un échec (44-79-I64-I7I) avec soit la persistance des troubles, soit leur aggravation. Toutefois, l'innocuité de ce traitement permet de le prescrire en phase aiguë à la dose de 250 mg/j en intraveineux pour une durée de I5 jours à 3 semaines puis per os comme traitement de fond (66).

e) Les perfusions d'hématine

Elles sont basées sur le principe de la répression de l'AAL-S par les hémoprotéines. L'hématine correspond à de l'hème cristallisée et débarassée de son fer.

BONKOWSKY (25) et WATSON (225-226) traitent I4 accès de P.A.I. chez l'adulte par des perfusions d'hématine (300 mg/j). Ils notent une amélioration ou une rémission des signes cliniques (douleurs abdominales, vomissements, constipation, tachycardie, rétention d'urine et troubles psychiques) et une normalisation du taux des précurseurs urinaires I3 fois. Un des malades qui présente une quadriplégie et une paralysie respiratoire, récupère pratiquement totalement après 48 heures d'hématine. Une malade décède d'anurie (25) sans qu'on puisse incriminer l'hématine.

CHAPITRE X

D I A G N O S T I C

Il repose sur l'association des données suivantes.

A/ - LES ANTECEDENTS FAMILIAUX ET PERSONNELS

L'histoire familiale des malades comprend de façon inconstante des tableaux cliniques évocateurs de P.A.I. ou des cas de P.A.I. confirmés (6 fois parmi les 49 enfants).

B/- LES SIGNES CLINIQUES

Sont évocatrices l'évolution par accès et l'association de douleurs abdominales intenses avec vomissements et constipation, de troubles parétiques et du comportement.

C/- LA COLORATION ROUGE FONCE DES URINES

Elle apparaît le plus souvent lors des accès. Elle peut être discrète ou absente à l'émission. Pour faire apparaître cette coloration, on acidifie les urines en amenant le pH à 3-4 par l'HCl ou on utilise le bain-marie bouillant pendant I5 mn. En lumière de Wood, la coloration est responsable d'une fluorescence rouge.

D/- LES SIGNES BIOLOGIQUES

Le diagnostic biologique de la P.A.I. repose sur l'élévation du PBG dans les urines fraîches, sur le taux normal des porphyrines fécales pendant l'accès et la rémission, et sur l'abaissement de l'activité de l'UPG-I-S érythrocytaire.

Ces dosages, pour affirmer la P.A.I. doivent être répétés dans le temps en phase aiguë et en phase de rémission.

Parmi les 49 enfants II ont comporté un dosage des précurseurs urinaires (I0-I7-47-70-78-II0-I32-I4I-230-ob.n°I-II).

Parmi ces II cas, 6 ont un dosage des porphyrines fécales (70-78-II0-230-ob.n°I et 2). Ce dosage est chaque fois normal.

Le diagnostic repose I2 fois sur le test de Watson et Schwartz, mais le plus souvent il n'est pas précisé si une extraction par le chloroforme et le butanol est pratiquée. Quatre de ces I2 cas comportent une élévation des uro et coproporphyrines urinaires (I-I6-I97).

Les autres observations restent imprécises quant aux moyens diagnostiques: 8 fois le PBG est signalé élevé, mais sa modalité de recherche et son taux exact ne sont pas précisés (I9-50-94-I04-I44-I63-I97-220). Une élévation associée des uroporphyrines est présente 3 fois (50-I53-220). Dans certaines observations le diagnostic ne repose que sur une simple réaction qualitative recherchant l'uroporphyrine (8-58-I30) ou la coproporphyrine (I2-96) ou les deux (2I8). Ces dernières sont des observations anciennes, comme celles de ROTHMAN (I85) et de MONRO (I52) qui ne parlent que d'hématoporphyrine.

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -

A/- LES SYMPTOMES CLINIQUES

I) - Les troubles digestifs

a) En présence d'une association de douleurs abdominales, de vomissements, de constipation et parfois de météorisme abdominal, on éliminera une infection chirurgicale (appendicite, invagination intestinale, occlusion intestinale) en s'aidant des signes négatifs suivants: absence de signe objectif abdominal, variation de la localisation douloureuse, état général bien conservé contrastant avec l'intensité de la scène fonctionnelle, agitation ou troubles de conscience et antécédents de douleurs abdominales à répétition.

Cependant certains signes sont trompeurs, comme l'état fébrile, la leucopolynucléose ou encore l'aspect clinique et radiologique pseudoocclusif.

b) Les affections médicales les plus diverses peuvent être évoquées devant des douleurs abdominales chez l'enfant. Celles-ci se distinguent cependant par leur violence, leur répétition, leur durée et leurs signes associés.

L'association de douleurs abdominales et de parésies flasques d'allure polynévritique, peut faire évoquer l'intoxication saturnique. Celle-ci se caractérise, mise à part l'anémie à G.R. ponctués, par une augmentation de l'AAL urinaire sans augmentation du PBG et par une diminution de l'AAL-déshydratase érythrocytaire qui est normale dans la P.A.I. La protoporphyrie érythrocytaire est élevée. Ces signes apparaissent avant l'élévation de la plombémie et de la plomburie et sont plus constants que l'élévation de la coproporphyrinurie.

2) - Les troubles neurologiques

On discutera essentiellement

a) La poliomyélite antérieure aiguë chez un enfant non ou mal vacciné. Les myalgies, la distribution radiculaire et la prédominance sur certains groupes musculaires des paralysies et la fièvre sont en faveur de la P.A.A. contre laquelle on retiendra l'extension plus diffuse et plus progressive des paralysies, la précocité et l'intensité de l'amyotrophie, le L.C.R. en général normal et l'absence de réaction de dégénérescence franche (I4I).

b) La polyradiculonévrite de Guillain-Barré, mais au cours de la P.A.I. il n'existe pas en général de dissociation albuminocytologique ni de trouble de la sensibilité profonde.

3) - Devant des urines rouges, on éliminera facilement une origine alimentaire ou médicamenteuse ; une hématurie ou une hémoglobinurie.

B/- LES SIGNES BIOLOGIQUES

C'est le diagnostic des porphyries hépatiques.

I) - Le diagnostic différentiel essentiel est la porphyrie mixte (72).

L'intérêt est uniquement nosologique car cette maladie exceptionnelle chez l'enfant, se transmet sur le même mode dominant autosomique et comporte, sur le plan pratique, les mêmes mesures de dépistage et d'éviction médicamenteuse.

La P.M., au début, peut ne pas s'accompagner de signes cutanés et ne se manifester que sous son aspect viscéral aigu identique à celui de la P.A.I. La différence entre les deux repose sur les porphyrines fécales et le dosage de l'activité de l'UPG-I-S.

a) Les selles (72-229): en phase aiguë comme en phase de latence, la P.M. élimine des copro et des protoporphyrines en grande quantité, les proto étant supérieures aux coproporphyrines, la somme des deux dépassant 500 µg/g de selle sèche dans 90% des cas. Au cours de la P.A.I., si en phase aiguë elle peut éliminer parfois des porphyrines (copro + proto < 250 µg/g de selle sèche et rapport $\frac{\text{proto}}{\text{copro}} < I$), en phase de latence l'élimination est toujours normale.

b) L'UPG-I-S n'est pas abaissée au cours de la P.V. dans les érythrocytes ni dans les fibroblastes.

c) Les urines ne fournissent pas d'argument évident pour distinguer les deux affections.

- en phase de latence, la P.A.I. élimine plus souvent des précurseurs (I7 cas sur I7) que la P.V. (2 cas sur I8) selon une étude de WALDENSTROM cité par GERVEZ (72) et selon WETTERBERG (229).

- en phase aiguë, l'élimination urinaire des précurseurs est la même, comme celle des porphyrines. La chromatographie ne tranche pas bien que CHU (38) et DOSS (24I) distinguent pour chaque type de porphyrie hépatique un chromatogramme. DOSS (24I) propose le schéma suivant au cours de la P.V.

type I:

urop. > coprop. > hepta > penta > hexa

type II:

coprop. > urop. > penta > hepta > hexa

La proportion des porphyrines à 5, 6 et 7 carboxyl et comme dans la P.A.I. faible par rapport à l'uro et à la coproporphyrine.

2) - La porphyrie cutanée tardive

Le diagnostic différentiel ne se pose pas en raison de la symptomatologie presque exclusivement cutanée et par son début en général tardif.

L'AAL et le PBG urinaires sont à des taux normaux. Le signe pathognomonique est l'élimination de dérivés heptacarboxyliques en grande quantité. L'hemopexine, protéine qui fixe les porphyrines, est abaissée au cours de la P.C.T. mais normale dans la P.A.I. (I55).

3) - La coproporphyrie héréditaire

Maladie rare, elle peut cependant se confondre avec la P.A.I. dont elle a le tableau aigu. Les précueseurs sont éliminés en excès dans les urines mais les coproporphyrines sont éliminées en très grande quantité dans les urines et les fécès, en poussée et en latence. L'UPG-I-S est normal.

CHAPITRE XI

PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOGENIE

I - PATHOGENIE DES SIGNES BIOLOGIQUES -

La P.A.I. est due à un déficit primitif d'origine génétique de l'enzyme qui permet la conversion du PBG en uroporphyrinogène:l'UPG-I-S. L'hypothèse de la mutation du répresseur de l'AAL-S expliquant l'augmentation de cette enzyme est actuellement périmée (2I2).

Ce déficit entraîne un défaut de synthèse des hémoprotéines (héme, cytochrome etc..). Il a été montré dans la porphyrine expérimentale qu'il existait un détournement préférentiel (I45-I46) de l'hème formé vers les cytochromes nécessaires aux chaînes d'oxydation cellulaire. Cette carence en hème entraîne une dérépression de l'AAL-S avec une hyperproduction d'AAL et de PBG. En raison de cette accumulation des précurseurs et de la Km de l'UPG-I-S plus élevée par rapport à la concentration de PBG (204), la production d'hème est normalisée d'autant plus que l'activité de l'UPG-I-S des tissus hématopoïétiques serait plus élevée que celle du foie. La dérépression de l'AAL-S reste expliquée par l'augmentation du turnover du cytochrome P 450 (I45-I46).

II - PATHOGENIE DES SYMPTOMES -

A/- PATHOGENIE DES SIGNES ABDOMINAUX, CARDIOVASCULAIRES NEUROPSYCHIATRIQUES

Ces signes cliniques peuvent être attribués à une atteinte du système nerveux autonome central et périphérique selon WATSON (225).

La tachycardie, l'hypertension, l'atonie digestive, les troubles de la sudation sont peut être en relation avec une stimulation du système adrénergique. Certains (22) ont mis en évidence une élévation des catécholamines urinaires mais il s'agit peut être d'un phénomène secondaire au stress de la maladie.

L'efficacité des sympathicolytiques et des β bloquants sont en faveur de l'intervention d'une substance méconnue sur le système β adrénergique (2I6).

GOLDBERG, en I954, démontre que l'AAL et le PBG ne sont pas toxiques. Plus tard les expériences sont reprises afin de démontrer une action toxique directe des précurseurs sur le système nerveux.

FELDMAN (59-60) met en évidence une relation linéaire entre la concentration de PBG ou de porphobiline au niveau de la jonction neuromusculaire et de la diminution de fréquence des micropotentiels de plaque terminale. La porphobiline est plus efficace que le PBG. Ces deux substances inhibent la contraction du diaphragme du rat à des doses correspondant à celles trouvées au cours de la PAI.

SHANLEY (I96) a montré chez l'animal que l'AAL est captée par le cerveau et notamment par l'hypothalamus et qu'elle a une action neurotoxique in vivo.

BECKER (I4) et KRAMER (I08) démontrent que l'AAL et le PBG ont une action inhibitrice sur la fraction (Na^++K^+) dépendante de l'ATPase érythrocytaire et cérébrale à des concentrations voisines de la P.A.I. et que par ce biais ils pouvaient inhiber la transmission de l'influx nerveux. Les mêmes auteurs montrent que l'AAL diminue les potentiels d'action sur la fibre musculaire isolée et que si elle passe mal la méninge elle est captée par le cerveau où son métabolisme est très lent.(I08).

WATSON (226) montre que l'administration d'hématine au cours des accès de P.A.I. entraîne une diminution parallèle des paralysies et des précurseurs urinaires.

Tous ces faits sont en faveur de l'action neurotoxique des précurseurs, mais il existe des arguments contre: il n'y a aucune corrélation entre les taux des précurseurs et la sévérité des symptomes neurologiques, des formes latentes éliminent plus que des formes symptomatiques, les taux fluctuent sans variation clinique parallèle, on a décrit des porphyries passives chez les nouveaux-nés de mères porphyriques sans symptome (99-237).

B/- PATHOGENIE DES TROUBLES HYDROELECTROLYTIQUES

EALES (54) émet l'hypothèse d'une action néphrotoxique de l'AAL: l'hyponatrémie serait primitive avec diminution du volume plasmatique et hypersécrétion d'ADH, secondaires.

C/- MECANISMES D'APPARITION DES SYMPTOMES

Le déficit en UPG-I-S est permanent. Deux questions se posent:

- un déficit enzymatique de 50% avec une pathologie associée peut surprendre. Cependant les formes latentes sont les plus fréquentes chez l'enfant, ce déficit suffit pour entraîner une induction de l'AAL-S, et la Km de l'enzyme a été trouvée abaissée par STRAND (207).

- la survenue des symptomes est imprévisible et irrégulière malgré le déficit enzymatique permanent. On ne peut que l'expliquer par les facteurs déclenchants bien qu'ils soient inconstants.

III - MECANISME D'ACTION DES DROGUES PORPHYRINOGENES

A/- BARBITURIQUES

MEYER et MARVER (I45-I46), SONG (I99), LEVINE (II9) mettent en évidence une induction de la synthèse du cytochrome P 450 avec augmentation du turnover, cytochrome principal de la chaîne oxydative, par les barbituriques. Cette induction entraîne un détournement de l'hème produit par la voie de syntèse des porphyrines et une dérépression de l'AAL-S. L'effet est maximum pour les barbituriques contenant un groupement allyl.

CORREIA et MEYER (39) confirment in vitro cette action des barbituriques inhibant l'induction de l'AAL-S par l'adjonction d'hème. Ils fournissant ainsi un argument pour l'utilisation de l'hème et de ses dérivés dans le traitement de l'accès de P.A.I.

B/- LES HORMONES SEXUELLES

GRANICK et KAPPAS (83) in vitro montrent que les stéroïdes porphyrinogènes qui induisent l'AAL-S sont les composés en CI9 et C2I hydrogènes en 5β dont les noyaux A et B sont en

position cis. Ce sont des métabolites de la testostérone et de la progestérone: étiocholanolone, étiocholandiol, DHA, androstènédione, prégnandiol, la II ceto et I7 OH prégnanolone, le pregnantriol et la pregnandione. Le cortisol et l'aldostérone comme les glycuro-conjugués sont inactifs.

BRADLOW et KAPPAS (3I-I00) mettent en évidence par la suite que dans la P.A.I. il existe un autre déficit enzymatique, la Δ4 - 5α stéroïde réductase. Ce déficit semble constant (7 fois sur 7). Ainsi les métabolites de la testostérone et de la progestérone ne sont pas transformés en dérivés 5α d'où l'excès de dérivés en 5β. Le rôle déclenchant chez le garçon comme chez la fille de la puberté et, chez cette dernière, des règles et de la grossesse, trouve ainsi une explication.

La P.A.I. comprend trois anomalies enzymatiques. Le déficit primitif enUPG-I-S est le point clef. Il est latent ou révélé par une induction de l'AAL-S. Celle-ci est secondaire soit à l'action des drogues qui inhibent la répression de l'hème, soit aux catabolites des hormones sexuelles hydrogénés en 5β non transformés en 5α en raison du déficit en Δ4 - 5α stéroïde réductase.

C/- LES AUTRES MEDICAMENTS

GRANICK (82) a montré in vitro que, pour qu'un composé soit porphyrinogène, sa molécule ne doit pas s'inscrire dans un plan. Ces composés comportent soit un cycle plan et des chaînes latérales en dehors de ce plan, soit une structure polycyclique dans laquelle 2 de ces cycles forment un angle. Il existe cependant des exceptions: l'hexachlorobenzène, puissant porphyrinogène, a une structure plane.

DE MATTEIS (I37) montre que la liposolubilité est un élément porphyrinogène des drogues. De même, une drogue doit rester plusieurs heures au niveau du foie sans être métabolisée pour être porphyrinogène (MARKS cité par PERROT-I69).

C O N C L U S I O N

La porphyrie aiguë intermittente est une maladie très rare chez l'enfant: 47 cas dans la littérature et 2 observations personnelles. Cette rareté s'explique en partie par sa méconnaissance fréquente et par la fréquence des formes latentes chez l'enfant. Transmise sur le mode autosomique dominant, elle se rencontre avec une égale fréquence dans les 2 sexes, à tout âge mais surtout après IO ans.

Le diagnostic clinique doit être évoqué a fortiori lorsqu'il existe une notion familiale, devant la survenue de poussées à répétition associant des crises douloureuses abdominales (85,5%), des vomissements (66%) et une constipation (46%), des troubles moteurs (56%) à type de paralysie flasque extensive pouvant évoluer vers une paralysie respiratoire ou laisser des séquelles, et des troubles du comportement et de la conscience (56%).

En pratique le diagnostic n'est porté que lors des accès ultérieurs (23 fois sur 49) ou lors de l'apparition d'urines de couleur porto, signe inconstant (83%).

Le diagnostic repose sur le dosage en poussée aiguë et répétée des porphyrines urinaires et surtout des précurseurs (PBG surtout). Ces anomalies sont plus inconstantes en période de rémission. Les porphyrines fécales ne sont pas élevées ce qui exclue une porphyrie variegata.

L'abaissement de 50% de l'activité de l'uroporphyrinogène-I-synthétase dans les globules rouges ou les fibroblastes en culture est quasi constant et spécifique de l'affection.

Il permet la confirmation du diagnostic en phase de rémission et surtout le dépistage des formes latentes familiales, avec les conséquences prophylactiques qui en découlent (exclusion des médicaments dangereux, dont les barbituriques).

Le traitement curatif de l'accès d'abord symptomatique bénéficie actuellement de thérapeutiques qui paraissent avoir un effet favorable (perfusion de glucosé, perfusion d'hématine).

B I B L I O G R A P H I E

I - ABALLI A.J., SALINAS E.R., ALMONTER F.C.
Porphyria aguda idiopatica
Revista Cubana de Pediatrica - XXVIII - 5 - 253 - I956.

2 - ACKNER B., COOPER J.E., GRAY C.H., KELLY., NICHOLSON D.C.
Excretion of porphobilinogen and δ amino-levulinic acid in acute porphyria.
LANCET - I - I256 - I96I.

3 - ALDRICH R.A., TALMAN E.L., LABBE R.F., CASE J.D., NEVE R.A.
Growth failure and congenital malformation associated with experimental porphyria in chick embryos.
AM. J. DIS. CHILD. 88 - 4 - 5I4 - I954.

4 - ALDRICH R.A., LABBE R.F., TALMAN E.L.
A review of porphyrin metabolism with special reference to chilhood.
AM. J. DIS. CHILD. 230 - 675 - I955.

5 - ATSMON A., BLUM I., FISCHL J.
Treatment of an acute attack of porphyria variegata with propanolol.
S. AFR. MED. J. - 46 - 3II - I972.

6 - ATSMON A., BLUM I.
Treatment of acute porphyria variegata with propanolol
LANCET I - I96 - I970.

7 - AYAVOU T., QUILICHINI R., JEANTET A.M., GHARBI G.
A propos d'un cas de porphyrie intermittente. Epreuve de charge au glycocolle et élimination fractionnée des porphyrines dans les urines de 24 heures.
CONCOURS MEDICAL - 94 - I4 - 2879 - I972.

8 - BAFFI V., SIENA L.
Su di un caso di porfiria acuta idiopatica in una bambina di huit anni.
LA PEDIATRIA - LIX - 9 - IO - 726 - I95I.

9 - BARCLAY N.
Acute intermittent porphyria in childhood: a neglected diagnosis?
ARCH. of DIS. in CHILD. 49 - 404 - I974.

IO - BARLTROP D.
Acute intermittent porphyria in a child with a note on the glycine loading test.
PEDIATRICS - 34 - 696 - I964.

II - BARLTROP D.
The excretion of δ amino levulinic acid by children.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 56 - 3 - 265 - I967.

I2 - BAUER.
Acute porphyria in children.
ANN. PAEDIAT. I6I - I93 - I943.

I3 - BEATTIE A.D., MOORE M.R., GOLDBERG A., WARD R.L.
Acute intermittent porphyria: response of tachycardia and hypertension to propanolol.
BR MED. J. - 3 - 257 - I973.

I4 - BECKER D., VILJOEN D., KRAMER S.
The inhibition of red cell and brain ATPase by δ amino-levulinic acid.
BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA. - 225 - I - 26 - I97I.

I5 - BECKER D.M., ZAIL S.S., VILJOEN D., KRAMER S.
NADH2 generation in drug induced porphyric rabbits.
S. AFR. MED. J. - I7 - 85 - I97I. Special.

I6 - BELLOMO G., RIZZO A.
Contributo clinoco alla conoscenza della malattia porfirinuria nelle infanza
RIVISTA PED. SICILIANA - XII - 4 - 207 - I957.

I7 - BENNANI KAMANE D.
A propos d'un cas de porphyrie aiguë intermittente.
Thèse médecine - REIMS n° 204 - I973.

I8 - BESSONE L., MARCHI.A.G., ANSELNI L.
The urinary excretion of porphyrin precursors in children with griseofulvine.
RASS. DERM. SIF. - I9 - 3 - I25 - I966.

I9 - BLEIFER S.B., ALPHAS S.J.
Acute intermittent porphyria - a report of a case associated with porphobilinogen in urine of four of five children.
NEW. ENGL. J. MED. - 260 - 978 - I959.

20 - BLOOMER J.R., BERK P.D., BONKOWSKY H.L., STEIN J.A., BERLIN N.I., TSCHUDY D.P.
Blood volume and bilirubin production in acute intermittent porphyria.
N. ENGL. J. MED. - 284 - I - I7 - I97I.

2I - BICKERS D., MILLER L., KAPPAS A.
Exacerbation of hereditary hepatic porphyria by ingestion of an usual provocative agent - a mouthwash preparation.

22 - BOCK K.D., MERGUET P., SHLEY G., RAUSCH-STROOMAN J.G., SCHRODER E., MURATA T.
Zur pathogenese von hypertonie un tachykardie bei der akuten thallium vergiftung und bei akuter intermittierenden porphyrie.
DEUTSCH. MED. WSCHR. - 93 - 2II9 - I968.

23 - BOCK K.W., WEINER R., FROHLING W.,
Regulation of δ aminolevulinic acid synthetase by drugs and steroïds in isolated perfused rat liver.
ENZYME - I6 - 295 - I975.

24 - BONDUELLE M.
La forme cyclique des polyradiculonévrites des porphyries aiguës.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS - II5 - I3 - III5 - I964.

25 - BONKOWSKY H.L., TSCHUDY D.P., COLLINS A., DOHERTY J., BOSSENMAIER I., CARDINAL R., WATSON C.J.
Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusion of hematin.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A. - 68 - II - 2725 - I97I.

26 - BONKOWSKY H.L., TSCHUDY D.P.
Hazard of propanolol in treatment of acute porphyria.
BR. MED. J. - 5935 - 4 - 47 - I974.

27 - BONKOWSKY H.L., TSCHUDY D.P., WEINBACH E.C., EBERT P.S., DOHERTY J.M.
Porphyrin synthesis and mitochondrial respiration in acute intermittent porphyria: studies using cultured human fibroblasts.
J. LAB. CLIN. MED. - 85 - I - 93 - I975.

28 - BOUCHERAT M.
Contribution à la biochimie analytique des porphyries humaines.
THESE PHARMACIE LYON n° 60 - I97I.

29 - BOUCHERAT M.
Exploration chimique d'une porphyrie.
CAH. MED. LYON. - 50 - 38 - 39 - 287I - I974.

30 - BOUCHERAT M.
Biosynthèse des porphyrines.
CAH. MED. LYON. - 50 - 38 - 39 - 286I.- I974.

3I - BRADLOW H.L., GILETTE P.N., GALLAGHER T.F., KAPPAS A.
Studies in porphyria - evidence for a deficiency of steroïd - 4 - 5 α reductase activity in acute intermittent porphyria.
J. EXP. MED. - I38 - 754 - I973.

32 - CASTAIGNE P., CAMBIER J., BRUNET P., DEVOISE C.
Le test de charge au glycocolle au cours des porphyries aiguës intermittentes.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS - II5 - I3 - II45.

33 - CAVANAGH J.B., RIDLEY A.R.
The nature of the neuropathy complicating acute intermittent porphyria.
LANCET II - I023 - I967.

34 - CHABNER B.A., STEIN J.A., TSCHUDY D.P.
Effect of dietary pyridoxine deficiency on experimental porphyria.
METABOLISM - I9 - I89 - I970.

35 - CHAPUT J.C., SOL C., GARCIA B., PERLES Ch., PETITE J.P., GRIVAUX M.; HOUSSET E.
Porphyrie aiguë intermittente associée à une anémie de Biermer - Intérêt du test au glycocolle.
SEM. HOP. PARIS - 48 - 53 - 3525 - I972.

36 - CHISOLM J.J.
Porphyria in the adolescent - Diagnosis and treatment.
SOUTH. MED. J. 62 - 7I3 - I969.

37 - CHISOLM J.J.
Pediatrics aspects of the porphyrias - Symposium on porphyrins
J. PEDIAT. 2 - 64 - I964.

38 - CHU T.C., CHU E.
Porphyrin patterns in different types of porphyria.
CLIN. CHEM. - I3 - 77I - I967.

39 - CORREIA M.A., MEYER U.A.,
Apocytochrome P.450 : reconstitution of functional cytochrome with hemin in vitro.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S A. - 72 - 400 - I975.

40 - COUSIN M.T.
Les porphyries.
ANESTH. ANAL. REAN. - 30 - 3 - 429 - I973.

4I - COWGER M.L., LABBE R.F., MACKLER B.
Relation of barbiturate structure to DPNH oxydase inhibition.
ARCH. BIOCHEM. - 96 - 583 - I962.

42 - COWGER M.L., LABBE R.F.
Contraindication of biological-oxydation inhibitors in the treatment of porphyria.
LANCET I - 88 - I965.

43 - CURNOW D.H., MORGAN E.H., SARFATY G.A.
Acute intermittent porphyria - a family study.
AUST. ANN. MED. - 8 - 267 - I959.

44 - DAROCHA T., GREGOR A.
Acute intermittent porphyria in Poland.
S. AFR. J. LAB. CLIN. MED. - I7 - 204 - I97I - Spécial.

45 - DEAN G., BARNES H.D.
The inheritance of porphyria.
BR. MED. J. - 89 - I620 - I955.

46 - DELENA S., BROWN H.
Effect of glycine loading on δ amino-levulinic acid and porphobilinogen excretion during starvation.
METABOLISM - II - 90I - I969.

47 - DELLA CASA R.
Nanisme et porphyrie familiale.
AGGIORNAMENTO PEDIATRICO - XVII - 9 - 369 - I966.

48 - DHIRWANI M.K.
Report of two cases of acute porphyria with review of literature.
INDIAN J. MED. SCI. - I4 - 359 - I960.

49 - DOGRAMACI I.
The effect of barbiturates in porphyria turcica.
TURK. J. PED. - 5 - I - I - I963.

50 - DOLL S.G., BOWER A.G., AFFELDT J.E.
Acute intermittent porphyria with respiratory paralysis.
J.A.M.A. - I68 -

5I - DOSS M.
Metabolism of δ amino-levulinic acid and porphobilinogen in human erythrocytes in acute intermittent porphyria.
ENZYME - I6 - 343 - I973.

52 - DOWDLE E.B.
ALA synthetase activity in normal and porphyric human livers.
S. AFR. MED. J. - 4I - I093 - I967.

53 - DOWDLE E.B., EALES L.
The electrolyte disorder of the acute porphyric attack and the possible rôle of ALA.
S. AFR. MED. J. - I7 - 89 - I97I - Spécial.

54 - EALES L.
Acute porphyria : the precipitating and aggravating factors.
S. AFR. MED. J. - I7 - I20 - I97I - Spécial.

55 - EDITORIAL : Target for tocopherol.
J.A.M.A. 2I7 - I545 - I97I.

56 - ELDER T.D., MENGEL C.E.
Effect of pyridoxine deficiency on porphyrin precursor excretion in acute intermittent porphyria.
AMER. J. MED. - 4I - 369 - I966.

57 - ELDER G.H., MAGNUS I.A., HANDAF, DOYKE M.
Faecal "X porphyrin" in the hepatic porphyrias.
ENZYME - I7 - 29 - I974.

58 - ESCANDE C.A., BOCCOLERI C., GUELFI R.G., FOLLE L.E.
La porphyria aguda.
ARCH. PED. del URUGUAY XXIV - 2 - 83 - I953.

59 - FELDMAN D.S., LEVERE R.D., LIEBERMAN J.S., CARDINAL R., WATSON C.J.
Inhibition of the neuromuscular junction by PBG and porphobilin as compared with uroporphyrins I and III.
J. CLIN. INVEST. - 49 - 28a - I970.

60 - FELDMAN D.S., LEVERE R.D., LIEBERMAN J.S., CARDINAL R., WATSON C.J.
Presynaptic neuromuscular inhibition by porphobilinogen and porphobilin.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A. - 68 - 383 - I97I.

6I - FELSHER B.F., REDEKER A.G.
Acute intermittent porphyria : effect of diet and griseofulvin.
MEDECINE - 46 - 2I7 - I967.

62 - FERNANDEZ ALVAREZ E.
Porfiria aguda intermittente en la infancia.
BOL. SOC. CATALANA PED - XXVIII - 3I0 - 466 - I967.

63 - FORD F.R.
Diseases of the nervous system in infancy and childhood and adolescence.
SPRINGFIELD - 753 - I952.

64 - GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M.
Studies in the porphyrias in France.
S. AFR. J. LAB. CLIN. MED. 295 - I963.

65 - GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M.
Action de l'acide adenosine 5 monophosphorique et de l'inosine sur la porphyrie expérimentale provoquée par la griseofulvine chez le rat.

66 - GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M.
Porphyrines et porphyries - Biochimie et clinique.
MASSON EDIT. - I969.

67 - GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M.
Le rôle de l'A.T.P. dans l'action inhibitrice du glucose sur l'excès de biosynthèse des porphyrines.
BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA. - 2I5 - I - 200 - I970.

68 - GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M.
Etude du mécanisme de l'effet du glucose sur la biosynthèse excessive des porphyrines chez le rat.
REV. EUROP. CLIN. BIOL. - I7 - 7 - 708 - I972.

69 - GASTAUT H., PAPY J.J., ROGER J., DANIEL I., PONCET M.
Aspects électroencéphalographiques de la porphyrie aiguë intermittente.
REV. NEUR. - II7 - 3 - 528 - I967.

70 - GATFIELD P.D., HAUST H.L., DURRANT D.
Porphyria in childhood following transient neonatal quadriplegia.
DEVELOP. MEDIC. CHILD. NEUROLOGY - I4 - 4 - 495 - I972.

7I - GAULTIER M., GERVAIS P., BESCOL J., CONSO F., AUBRY P., GUILLAM C.
Porphyrie aiguë intermittente. Etude ultrastructurale hépatique.
ANN. MED. INTERNE - I25 - 6 - 7 - 539 - I974.

72 - GERVEZ F.
La porphyrie variegata ou mixte.
A propos de quatre observations.
THESE MEDECINE LYON n° 348 - I975.

73 - GIAUME F.
L'anesthésie dans les proporphyrines aiguës intermittentes.
A propos de huit interventions.
THESE MEDECINE LYON n° 94 - I969.

74 - GIBSON J.B., GOLDBERG A.
The neuropathology of acute porphyria.
J. PATHOL. BACTERIOL. - 7I - 495 - I956.

75 - GOLDBERG A.
Acute intermittent porphyria a study of 50 cases.
QUART. J. MED. - 28 - I83 - I959.

76 - GOLDBERG A., MOORE M.R., BEATTIE A.D., HALL P.E., Mc CALLUM J., GRANT J.K.
Excessive urinary excretion of certain porphyrino genic steroids acute intermittent porphyria.
LANCET I - II5 - I969.

77 - GOLDBERG A., BEATTIE A.D., MOORE M.R., PAXTON J.W.
I7 oxosteroid conjugates in plasma and urine of patients with acute intermittent porphyria.
CLIN. SCI. MOL. MED. - 46 - 2 - 207 - I974.

78 - GOODDALL J.
Acute intermittent porphyria and Hirschprung's disease.
PROC. ROY. SOC. MED. - 60 - IOOI - I967.

79 - GOULON M., MARGAIRAZ A., NOUAILHAT F.
Réanimation et valeur des traitements récents des porphyries aiguës.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS - I3 - 77 - I964.

80 - GRANDCHAMP B., GRELIER M., NORDMANN Y.
Porphyrie aiguë intermittente - détection des porteurs asymptomatiques de la tare.
NOUV. PRESSE MED. - 4 - 24 - I80I - I975.

8I - GRANICK S.
A test for detection of porphyria-inducing drugs.
J.A.M.A. - I90 - 475 - I964.

82 - GRANICK S.
The induction in vitro of the synthesis of porphyria : a response to certain drugs, sex hormones, and foreign chemicals.
J. BIOL. CHEM. - 24I - I359 - I966.

83 - GRANICK S., KAPPAS A.
Steroid induction of porphyrin synthesis in liver cell culture.
J. BIOL. CHEM. - 242 - 4587 - I967.

84 - GUPTA H.L.
Acute intermittent porphyria in childhood report of a case and review of the literature.
INDIAN J. OF. PED. - 34 - I46 - I967.

85 - HAEGER B.
Urinary δ amino-levulinic acid and porphobilinogen in different types of porphyria.
LANCET II - 606 - I958.

86 - HAEGER-ARONSEN B.
Varions types of porphyria in Sweden.
S. AFR. J. LAB. CLIN. MED. - 9 - 288 - I963.

87 - HAMFELT A., WETTERBERG L.
Neuropathy in porphyria.
LANCET I - 50 - I968.

88 - HAMFELT., WETTERBERG L.
Pyridoxal phosphate in acute intermittent porphyria.
ANN. N.Y. ACAD. SCI. - I66 - I - 36I - I969.

89 - HARBANS L.A., MARCHANDA S.S., THAMAN O.P.
Acute intermittent porphyria - report of a case.
INDIAN PEDIAT. - 2 - 2I8 - I965.

90 - HELLMAN E.S., TSCHUDY D.P., BARTTER F.C.
Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. The transient inappropriate secretion of ADH
AM. J. MED. - 32 - 734 - I962.

9I - HEILMEYER L., CLOTTEN R.
Zur biochemischen pathogenese der porphyria acuta intermittens.
KLIN. WSCHR. - 47 - 7I - I969.

92 - HENNESSY B.L.
Acute intermittent porphyria in childhood.
MED. J. AUST. - 2 - 584 - I963.

93 - HERBET F.K.
Porphyrins excreted in various types of porphyria.
CLIN. CHIM. ACTA. - I3 - I9 - I966.

94 - HIERONS R.
Changes in nervous system in acute porphyria.
BRAIN - 80 - I76 - I957.

95 - HOLLANDER C.S., SCOTT R.L., TSCHUDY D.P., PERLROTH M., WAXMAN A.D., STERLING K.
Increased protein-bound iodine and thyroxine-binding globulin in acute intermittent porphyria.
N. ENGL. J. MED.- 277 - I9 - 995 - I967.

96 - HOTZ S.
Severe brain damage through a single attack of acute intermittent porphyria in infancy.
NERVENARTZ - 38 - 275 - I967.

97 - HSIA D., PAGE M.
Coproporphyrin studies in children. Urinary coproporphyrin excretion in normal children.
PROC. SOC. EXPER. BIOL. MED. - 85 - 86 - I954.

98 - JACKSON C.E., BLOCK W.D.
Detection of latent porphyrias by quantitative determination of porphobilinogen excretion.
J. LAB. CLIN. MED. - 887 - I963.

99 - JAMES G.W., RUDOLPH S.G., ABBOTT L.D.
aminolevulinic acid, porphobilinogen, and porphyrin excretion throughout pregnancy in a patient with acute intermittent porphyria with "passive porphyria" in the infant.
J. LAB. CLIN. MED. - 58 - 437 - I96I.

I00 - KAPPAS A., BRADLOW H.L., GILETTE P.N., GALLAGHER T.F.
Studies in porphyria.
A defect in the reductive transformation of natural steroid hormones in the hereditary liver disease, acute intermittent porphyria.
J. EXP. MED.- I36 - I043 - I972.

I0I - KASER H., KOBLET, RIVA G.
Die Ausscheidung von porphyrinpräkursoren im urin bei Kindern verschiedenen Lebensalters.
SCHWEIZ. MED. WSCHR.- 93 - I052 - I963.

I02 - KAUFMAN L., MARVER H.S.
Biochemical defects in two types of human hepatic porphyria.
N. ENG. J. MED.- 283 - I8 - 954 - I970

I03 - KAUFMAN L., SWANSON A.L., MARVER H.S.
Chemically induced porphyria : prevention by treatment with phenobarbital.
SCIENCE - I70 - 320 - I970.

I04 - KEMPTON J.J.
The child with abdominal pains.
J. APPLEY. Blackwell scientific publications.
OXFORD - I959 - p. 6I.

I05 - KERR G.D.
Acute intermittent porphyria and inappropriate secretion ADH in pregnancy.
PROC. R. SOC. MED.- 66 - 8 - 763 - I973.

I06 - KNUDSSEN J.B., SPARBERG M., LECOCQ F.
Porphyria precipitated by fasting.
N. ENGL. J. MED.- 277 - 350 - I967.

I07 - KOSOWER N.S., ROCK R.A.
Seizures in experimental porphyria.
NATURE - 2I7 - 565 - I968.

I08 - KRAMER S., BECKER D., VILJOEN D.
Signifiance of the porphyrins precursors ALA and PBG in the acute attack of porphyria.
S. AFR. MED. J.- 47 - I735 - I973.

I09 - KREIMER BIRNBAUM M., BANNERMAN R.M.
Acute intermittent porphyria in childhood : a neglected diagnosis.
ARCH. DIS. CHILD.- 50 - 494 - I975.

II0 - KREIMER BIRNBAUM M., MOSOVICH L.L., BANNERMAN R.M.
Acute intermittent porphyria - a clinical biochemical and family story.
J. MED.(BASEL) - 2 - 3 - I49 - I97I.

III - KRULIK M., RENOUX M., DEBRAY J.
Hypersécrétion inappropriée d'ADH à propos d'un cas observé au cours d'une porphyrie aiguë intermittente tardive de l'adulte.
SEM. HOP. PARIS - 48

II2 - KUCERA J., URBANOVA J.
Acute intermittent porphyria in a 9 year old boy.
CESK PEDIATR. - 28 - 245 - I973.

II3 - LABBE R.F.
Metabolic anomalies in porphyria - the result of impaired biological oxydation.

II4 - LABBE R.F., NUTTER J., COWGER M.L., NIELSEN L.D.
Control of heme biosynthesis - effect of NAD on the induction of δ-amino-levulinic acid synthetase.
BIOCHEM. MED.- 3 - 6 - 465 - I970.

II5 - LAPRESLE J.
La porphyrie aiguë intermittente.
Etude anatomoclinique.
THESE MEDECINE PARIS - I950.

II6 - LARENG L., BERTRAND M., BARRE F.
Les troubles respiratoires de la porphyrie aiguë intermittente conditionnant le pronostic vital.
ANESTH. ANAL. REAN.- 26 - 5 - 65I - I969.

II7 - LEES R.S., SONG C.S., LEVERE R.D., KAPPAS A.
Hyperbeta-lipoproteinemia in acute intermittent porphyria. Preliminary report.
N. ENGL. J. MED.- 282 - 3 - 432 - I970.

II8 - LEVERE R.D.
Porphyrin synthesis in hepatic cirrhosis : increase in ALA synthetase.
BIOCHEM. MED.- I - 92 - I967.

II9 - LEVINE W., SERNATINGER E., JACOBSON M., KUNTZMAN R.
Destruction of cytochrome P 450 by secobarbital and other barbiturates containing allyl group.
SCIENCE I76 - I34I - I972.

I20 - LEVRAT M., TISSOT A., MOULINIER B., TETE R.
Remarques cliniques et thérapeutiques à propos d'un cas de porphyrie aiguë. Action favorable de l'acide adénosine monophosphorique.
LYON MED.- 27 - 37 - I963.

I2I - LIPSCHUTZ D.E., REITER J.M.
Acute intermittent porphyria with inappropriate elevated ADH secretion.
J.A.M.A.- 230 - 7I6 - I974.

I22 - LORIAUX L., DELENA S., BROWN H.
Glycine loading test in acute intermittent porphyria patients and their relatives.
METABOLISM - I0 - 860 - I969.

I23 - LOTTFELD F.I., LABBE R.F., ALDRICH R.A.
Effect of inosine on heme synthesis in experimental porphiria.
J.A.M.A.- I78 - 928 - I96I.

I24 - LUDWIG G.D., EPSTEIN I.S.
A genetic study of two families having the acute type of porphyria.
ANN. INTERN. MED.- 55 - 8I - I96I.

I25 - LYSAUGHT J.N., Mc CLEERY J.M.
Acute intermittent porphyria.
The J. of PED.- 46 - 5 - 552 - I955.

I26 - MAHOOD W.H., KILLOUGH J.H.
Acute intermittent porphyria - a clinical and laboratory study of a large family.
ANN. INTERN. MED.- 64 - 259 - I966.

I27 - Mc EWIN R., LAWN J.
A survey of porphyria among psychiatric patients.
MED. J. AUST.- 59 - 6 - 303 - I972.

I28 - Mc GILLION F.B., THOMPSON G.G., GOLDBERG A.
Tissue uptake of δ amino-levulinic acid.
BIOCHEM. PHARMACOL.- 24 - 2 - 299 - I975.

I29 - Mc INTYRE N., PEARSON A.J.G., ALLAN D.J., CRASKE S., WEST G.M.L., MOORE M.R., PAXTON J., BEATTIE A.D., GOLDBERG A.
Hepatic δ ALA synthetase in a attack of hereditary coproporphyria and during remission.
LANCET I - 564 - I97I.

I30 - MAGGIORE S.
Porfirie nell'infanzia.
BULL. SOC. ITAL. PEDIAT.- 3 - 242 - I934.

I3I - MAGNUSSEN C.R., LEVINET J.B., DOHERTY J.M., CHEESMAN J.O., TSCHUDY D.
A red cell enzym method for the diagnosis of acute intermittent porphyria.
BLOOD - 44 - 6 - 857 - I974.

I32 - MANDEL P., KOEHL C., WERTHENSCHLAG J.
Détermination de l'activité de l'uroporphyrinogène-I-synthétase dans les porphyries.
ANN. BIOL. CLIN.- 32 - 353 - I974.

I33 - MARCHI A.G., CINQUE N.A., GATTI R., NORDIA S.
La eliminazione urinaria dei precursori delle porfirine in bambini normali, immaturi e distrofici.
MIN. PED.- I7 - I3I7 - I965.

I34 - BARKER L.E., ESTES W.L.
Familial haematoporphyrinuria and its association with chronic gastroduodenal dilatation, peculiar fits and acute polyneuritis.
J.A.M.A.- 59 - 7I8 - I9I2.

I35 - MARVER H.S., SCHMID R.
The porphyrias - The metabolic basis of inherited disease
Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Frederickson D.S. I972.

I36 - De MATTEIS F.
Drugs and porphyria.
S. AFR. MED. J.- I7 - I26 - I97I. Special.

I37 - De MATTEIS F.
Drug interactions in experimental hepatic porphyria - a model for the exacerbation by drugs of human variegata porphyria.
ENZYME - I6 - 266 - I973.

I38 - MAUZERALL D.
Normal porphyrin metabolism.
J. DF. PED.- 64 - I (- 5 - I964

I39 - MAYS J.E.
Acute intermittent porphyria in childhood
OKLAHOMA STATE MED. ASS. J. 60 - 240 - I967.

I40 - MAYTHAM D.V., EALES L.
Electrodiagnostic findings in porphyria
S.AFR. MED. J. - I7 - 99 - I97I. Special.

I4I - MAZAUD R., GIUDICELLI P., MOISSINAC J.
Porphyrie aiguë - deux cas infantiles africains.
ANN. PED.- 74 - 75 - 2I96 - I958.

I42 - MEES D.E., FREDERICKSON E.L.
Anesthesia and the porphyrias.
SOUTH. MED. J.- 68 - I - 29 - I975.

I43 - MEHROTRA M.P., SEXENA K.K., MISIRA B.K., MITAL V.P.
Acute intermittent porphyria.
J. INDIAN MED. ASS. 58 : 47 - I972.

I44 - MENDOZA H.R.
Retraso mental y porphiria.
REV. ESP. PED.- 27 - I62 - 787 - I97I.

I45 - MEYER U.A., MARVER H.S.
Hepatic porphyria : inappropriate induction of ALA synthetase by enhanced hemoprotein turnover.
J. CLIN. INVEST.- 49 - 66a - I970.

I46 - MEYER U.A., MARVER H.S.
Chemically induced porphyria : increased microsomal heme turnover after treatment with allylisopropylacetamide.
SCIENCE - I7I - 64 - I97I.

I47 - MEYER U.A., STRAND L.J., DOSS M., REES A.C., MARVER H.S.
Intermittent acute porphyria - genetic defect in porphobilinogen metabolism.
N. ENG. J. MED.- 286 - 24 - I277 - I972.

I48 - MEYER U.A.
Intermittent acute porphyriaclinical and biochemical studies of disodered heme biosynthesis.
ENZYME - I6 - 334 - I973.

I49 - MEYER U.A.
Hereditary hepatic porphyrias.
FED. PROC.- 32 - 6 - I649 - I973.

I50 - MEYER U.A.
Intermittierend akute porphyrie - klinishe bedeutung der verminderten aktivität der uroporphyrinogen-I-synthetase.
SCHWEIZ MED. WSCHR - I04 - I874 - I974.

I5I - MIYAGI K., CARDINAL R., BOSSENMAIER I., WATSON C.J.
The serum PBG and hepatic PBG desaminase in normal and porphyric individuals.
J. LAB. CLIN. MED.- 78 - 5 - 683 - I97I.

I52 - MONRO T.K.
On haematoporphyrinuria not due to Sulfonal.
QUAT. J. MED.- I - 49 - I907.

I53 - MOORE M.R., TURNBULL A.L., BARNARDO D., BEATTIE A.D., MAGNUS I.A., GOLDBERG A.
Hepatic ALA synthetase activity in porphyria cutanea tarda.
LANCET II - 97 - I972.

I54 - MOORE M.R., PAXTON J.W., BEATTIE A.D., GOLDBERG A.
I7 oxosteroid control of porphyrin biosynthesis.
ENZYME - I6 - 3I4 - I975.

I55 - MULLER-EBERHARD U., HAMHENGLIEM, MATHEWS-ROTH M., EPSTEIN J.H.
Plasma levels of hemopexin and albumin in disorders of porphyrin metabolism.
PROC. SOC. EXPER. BIOL. MED.-I46 - 3 - 694 - I974.

I56 - MURTY H.S., NAIR P.P.
Prevention of allylisopropylacetamide induced experimental porphyria in the rat by vitamin E.
NATURE - 223 - 200 - I969.

I57 - MUSTAJOKI P.
Vitamin E in porphyria.
J.A.M.A.- 2II - 7I4 - I972.

I58 - MUSTAJOKI P., SEPPALAINEN A.M.
Neuropathy in latent hereditary hepatic porphyria.
BR. MED. J.- 2 - 3I0 - I975.

I59 - NAIR P.P., MURTY H.S., GROSSMAN N.R.
The in vivo effect of vitamin E in experimental porphyria.
BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA.- 2I5 - II2 - I970.

I60 - NAIR P.P., MEZEY E., MURTY H.S., QUARTNER J.,MENDELOFF A.I
Vitamine E and porphyrin metabolism in man.
ARCH. INTERN. MED.-I28 - 4II - I97I.

I6I - NAKAO K., WADA O., KITAMURA T., UONO M.
Activity of ALA synthetase in normal and porphyrie human livers.
NATURE - 2I0 - 838 - I966.

I62 - NIELSEN B., THORN N.A.
Transient excess urinary excretion of antidiuretic material in acute intermittent porphyria with hyponatremia and hypomagnesemia.
AM. J. MED.- 38 - 345 - I965.

I63 - NORDOY S.
Porphyria hepatica acuta.
T. NORSKE LAEGEFOREN - 82 - 8 - 5I0 - I962.

I64 - NOUAILHAT F., BABINET P., MANKO E., COMBES A., BOCHEREAU G. GOULON M.
Manifestations neurologiques graves des porphyries.
Réanimation et Médecine d'urgence. Expansion scientifique française - I9 - 34 - I974.

I65 - PATTON G.M., BEATTIE D.S.
Studies on hepatic ALA synthetase.
J. BIOL. CHEM. - 248 - I2 - 4467 - I973.

I66 - PERLROTH M.C., TSCHUDY D.P., MARVER H.S., BERARD C.W., ZEIGEL R.F., RECHCIGL M., COLLINS A.
Acute intermittent porphyria. New morphologic and biochemical findings.
AM. J. MED.- 4I - I49 - I966.

I67 - PERLROTH M.C., TSCHUDY D.P., WAXMAN A., ODELL W.
Abnormalities of growth hormone regulation in acute intermittent porphyria.
METABOLISM - I6 - I - 87 - I967.

I68 - PERROT H., THIVOLET J.
Effets des soustractions sanguines sur les troubles biologiques de la porphyrie aiguë intermittente - Problèmes anesthésiques.
LYON MED.- 22I - I4 - 79I - I969.

I69 - PERROT M.
Médicaments et porphyries.
CAH. MED. LYON.- 50 - 38 - 39 - 2905 - I974.

I70 - PETERS H.A., CRIPPS D.J., REESE H.H.
Porphyria : theories of etiology and treatment.
INT. REV. NEURO. BIOL.- I6 - 30I - I974.

I7I - PEYREFITTE G.
La porphyrie aiguë intermittente - Etat actuel de la question.
THESE MEDECINE LYON n° I99 - I965.

I72 - PFANDLER U.
Pronostic génétique pour les enfants d'une mère atteinte de porphyrie aiguë intermittente.
J. GENET. HUM.- 22 - 2 - I85 - I974.

I73 - PIMSTONE N.R., BLEKKENHORST G., EALES L.
Enzymatic defects in hepatic porphyria preliminary observations in patients with porphyria cutanea tarda and porphyria variegata.
ENZYME - I6 - 354 - I973.

I74 - POLITZER W.M., KESSEL I.
Normal faecal porphyrin values in babies.
K. CLIN. PATH.- II - 2 - I83 - I958.

I75 - PRATO V., ALLARA C., MAZZA U., MASSARO A.L.
Studi sull'ereditaria delle porfiria acuta.
MINERVA MED.- 56 - 3236 - I965.

I76 - PRATO V.
Le test au glycocolle dans l'étude des altérations du métabolisme des porphyrines.
PRESSE MED.- 44 - 2259 - I966.

I77 - PRUNTY F.T.G.
Acute porphyria : investigations on the pathology of the porphyrins and identification of the excretion of uroporphyrin I.
ARCH. INT. MED.- 77 - 6 - 623 - I946.

I78 - REDDI Y.R., SHYAMARAJ, LAXMANS, KUSUNAG, SUDHAKARRAO V.
Acute intermittent porphyria.
INDIAN PED. - I2 - 743 - I973.

I79 - REDEKER A.G., STERRLING R.E., BRONOW R.S.
Effect of griseofulvin in acute intermittent porphyria.
J.A.M.A.- I88 - 466 - I964.

I80 - REES H.A., GOLDBERG A., COCHRANE A.L., WILLIAMS M.J., DONALD K.W.
Renal haemodialysis in porphyria.
LANCET I - 9I9 - I967.

I8I - RIDLEY A., HIERONS R., CAVANAGH J.B.
Tachycardia and the neuropathy of porphyria.
LANCET II - 708 - I968.

I82 - RICHARDS F.F., SCOTT J.J.
Glycine metabolism in acute porphyria.
CLIN. SC.- 20 - 387 - I96I.

I83 - RIEDERER J.
Behandlung der akuten Porphyrie mit Zytochrom C.
MED. KLIN.- 56 - 96 - I96I.

I84 - ROMEO G., LEVIN E.Y.
Uroporphobilinogen III cosynthetase in human congenital erythropoietic porphyria.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A. - 63 - 856 - I969.

I85 - ROTHMAN P.E.
Hematoporphyrinuria : report of two cases.
A M. J. DIS. CHILD. - 32 - 2I9 - I926.

I86 - RUBINO F., LINARI F., VARESED, MEO G.
Aspetti della funzione renale in corso di porfiria acuta intermittente.
MIN. MED.- 56 - 9II - I965.

I87 - SAMSON M.
Accidents nerveux des porphyries aiguës.
REV. du PRAT.- XVIII - I8 - 27I3 - I968.

I88 - SASSA S., GRANICK S., BICKERS D.R., LEVERE R.D., KAPPAS A.
Studies on the inheritance of human erythrocyte ALA desydratase and uroporphobilinogen synthetase.
ENZYME - I6 - 326 - I973.

I89 - SASSA S., GRANICK S., BICKERS D.R., BRADLOW H.L., KAPPAS A.
A microassay for uroporphyrinogen I synthetase one of three abnormal enzyme activities in acute intermittent porphyria, and its application to the study of the genetics of this disease.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A. - 7I - 3 - 732 - I974.

I90 - SASSA S., LEVERE R.D., SOLISH G., KAPPAS A.
Studies in porphyria - expression of the gene defect of acute intermittent porphyria in cultured human skin fibroblasts and amniotic cells : prenatal diagnosis of the porphyric trait.
J. EXP. MED.- I42 - 3 - 722 - I975.

I9I - SCHLENKER F.S., TAYLOR N.A., KIEHN P.B.
The chromatographic separation, determination and daily excretion of urinary porphobilinogen, aminoacetone and δ amino-levulinic acid.
AMER. J. CLIN. PATH.- 42 - 349 - I964.

I92 - SCHLEY G., BOCK K.D., HOCEVAR V., MERGUET P., RAUSCH-STROOMANN J.G., SCHRODER E., SCHUMANN H.J.
Hochdruck und Tachykardie bei der akuten intermittieren-den porphyrie.
KLIN. WSCHR.- 48 - 36 - I970.

I93 - SCHLEY G., BOCK K.D., DEBUSMANN E.R., HOCEVAR V., MERGUET P., PAAR D., RAUSCH-STROOMANN J.G.
Untersuchungen über die Nierenfunktion bei der akuten intermittieren den porphyrie.
KLIN. WSCHR. - 48 - 6I6 - I970.

I94 - SCHOLNICK P., MARVER H.S., SCHMID R.
Erythropoietic protoporphyria evidence for multiple sites of excess porphyrin formation.
J. CLIN. INVEST.- 50 - 203 - I97I.

I95 - SHANLEY B.C., JOUBERT S.M., TALJAARD J.J.F., DEPPE W.M.
Hepatic ALA synthetase activity in porphyria cutanea tarda.
LANCET II - 603 - I972.

I96 - SHANLEY B.C., PERCY V.A., NEETHLING A.C., CARSTENS M.
Neurochemical aspects of porphyria. Studies on the possible neurotoxicity of ALA.
S. AFR. MED. J.- 49 - 576 - I975.

I97 - SHARMA D., BHARDWAJ S.L., ZEFIROV Y.N., TARASSOV O.F., GHOSH S.
Acute intermittent porphyria.
INDIAN PEDIAT. 7 - 406 - I970.

I98 - SIMONS J.A.
Increase in brain serotonin in experimental porphyria.
BIOCHEM. PHARMACO.- 9 - 20 - 2367 - I97I.

I99 - SONG C.S., MOSES H.L., ROSENTHAL A.S., GELB N.A., KAPPAS A.
The influence of postnatal development on drug induced hepatic porphyria and the synthesis of cytochrome P 450. A biochemical and morphological study.
J. EXP. MED.- I34 - 5 - I349 - I97I.

200 - SORENSEN A.W., TORBEN K.W.
Persistent paresies after porphyric attacks.
ACTA. MED. SCAND.- I90 - 2I9 - I97I.

20I - STEIN J.A., BLOOMER J.R., BERK P.D., TSCHUDY D.P.
Hepatic function in acute intermittent porphyria.
J. CLIN. INVEST.- 48 - 80a - 256 - I969.

202 - STEIN J.A., TSCHUDY D.P.
Acute intermittent porphyria - a clinical and biochemical study of 46 patients.
MEDECINE (BALTIMORE) - 49 -I - I - I970.

203 - STEIN J.A., CURL F.D., VALSAMIS M., TSCHUDY D.P.
Abnormal iron and water metabolism in acute intermittent porphyria with new morphologic findings.
AM. J. MED.- 53 - 6 - 784 - I972.

204 - STRAND L.J., FELSHER B.F., REDEKER A.G., MARVER H.S.
Heme biosynthesis in acute intermittent porphyria : decreased hepatic conversion of PBG to porphyrins and increased δ ALA activity.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A. - 67 - 3 - I3I5 - I970.

205 - STRAND L.J.
Acute intermittent porphyria : studies of the enzymatic basis of disordered heme biosynthesis.
S. AFR. MED. J.- I7 - I08 - I97I. Special.

206 - STRAND L.J., FELSHER B.F., REDEKER A.G., MARVER H.S.
Acute intermittent porphyria : new incidence for a basic defect in uroporphyrinogen synthetase.
J. CLIN. INVEST.- 50 - 89a - I97I.

207 - STRAND L.J., MEYER U.A., FELSHER B.F., REDEKER A.G., MARVER H.S.
Decreased red cell uroporphyrinogen I-synthetase activity in intermittent acute porphyria.
J. CLIN. INVEST.- 5I - I0 - 2530 - I972.

208 - STREIFF F., CHOFFAT P., PICARD J.M., PARMENTIER M.
Anesthésies générales chez une malade atteinte de porphyrie aiguë intermittente grave connue.
ANN. ANESTH. FRANC. - I5 - I - 6I - I974.

209 - SWEENEY V.P., PATHAK M.A., ASBURY A.K.
Acute intermittent porphyria - increased δ ALA - synthetase activity during an acute attack.
BRAIN.- 93 - 369 - I970.

2I0 - TADDEINI L., NORDSTROM K.L., WATSON C.J.
Hypercholesterolemia in experimental and human hepatic porphyria.
METABOLISM - I3 - 8 - 69I - I964.

2II - TSCHUDY D.P., WELLAND F.H., COLLINS A., HUNTER G.
The effect of carbohydrate feeding in the induction of δ aminolevulinic synthetase.
METABOLISM - I3 - 396 - I964.

2I2 - TSCHUDY D.P.
Biochemical lesions in porphyria.
J.A.M.A. - I9I - 7I8 - I965.

2I3 - TSCHUDY D.P., PERLROTH M.C., MARVER H.S., COLLINS A., HUNTER G., RECHCIGL M.
Acute intermittent porphyria : the first "overproduction disease" localized to a specific enzyme.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A.- 53 - 84I - I965.

2I4 - TSCHUDY D.P., BONKOWSKY H.L.
Experimental porphyria.
FED. PROC.- 3I - I - I47 - I972.

2I5 - TSCHUDY D.P.
Enzyme aspects of acute intermittent porphyria.
MOLL. CELL. BIOCHEM.- 2 - 63 - I973.

2I6 - WAHLBERG P.
Treatment of acute intermittent porphyria.
BR. MED. J.- 3 - 544 - I973.

2I7 - WAHLBERG P.
Guanethidine in familial porphyria.
LANCET II - 8I7 - I964.

2I8 - WALDENSTROM J.
Studien über Porphyrie.
ACTA. MED. SCAND. suppl. 82 - I937.

2I9 - WALDENSTROM J.
Porphyria as inborn errors of metabolism.
AM. J. MED.- 22 - 5 - 758 - I957.

220 - WATSON C.J.
Porphyria.
ADVANC. INTERN. MED.- 6 - 235 - I954.

221 - WATSON C.J.
The problem of porphyria - some facts and questions.
N. ENGL. J. MED.- 263 - I205 - I960.

222 - WATSON C.J., BOSSENMAIER I., CARDINAL R.
Acute intermittent porphyria - urinary porphobilinogen and other Ehrlich reactors in diagnosis.
J.A.M.A.- I75 - I987 - I96I.

223 - WATSON C.J., TADDEINI L., BOSSENMAIER I.
Present status of the Ehrlich aldehyde reaction for urinary porphobilinogen.
J.A.M.A.- I90 - 50I - I964.

224 - WATSON C.J., BOSSENMAIER I., CARDINAL R.
Lack of signifiant effect of vitamin E on porphyrin metabolism. Report of 4 patients with various of porphyria.
ARCH. INTERN. MED.- I3I - 5 - 679 - I973.

225 - WATSON C.J., JEELANIDHAR G., BOSSENMAIER I., CARDINAL R., PETRYKAZ J.
Effect of hematin in acute porphyric relapse.
ANN. INTERN. MED.- 79 - I - 80 - I973.

226 - WATSON C.J.
Hematin and porphyria.
N. ENGL. J. MED.- I2 - 605 - I975.

227 - WEISSMAN E.B., CHENG L.C., ORTEN J.M.
The role of certain 5 β -H steroids in the regulation of porphyrinheme formation.
ENZYME - I6 - 286 - I973.

228 - WELLAND F.H., HELLMAN E.S., GADDIS E.M., COLLINS A., HUNTER G.W., TSCHUDY D.P.
Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria Effect of diet.
METABOLISM - I3 - 3 - 232 - I964.

229 - WETTERBERG L., HAEGER-ARONSEN B., STATHERS G.
Faecal porphyrins as a diagnostic index between acute intermittent porphyria and variegata porphyria.
SCAND J. CLIN. LAB. INVEST.- 22 - I3I - I968.

230 - WHITELAW A.G.L.
Acute intermittent porphyria, hypercholesterolemia and renal impairment.
ARCH. of DIS. in CHILD.- 49 - 406 - I974.

23I - WIEDERKEHR J.L., HILD J.
Réflexion à propos de trois observations de porphyrie aiguë intermittente.
J. MED. STRASBOURG - 2 - 67 - 589 - I97I.

232 - WISSLEY S.P., ANDERSON W.B., GOTTESMAN M.E., PERLMAN R.L. PASTAN I.
In vitro transcription of the Gal Operon requires cyclic AMP and cyclic AMP receptor protein.
J. BIOL. CHEM.- 246 - 467I - I97I.

233 - WITH T.K.
Acute intermittent porphyria.
Family studies on the excretion of porphobilinogen and amino levulinic acid ion exchange chromatography.
ZEITSCHR. KLIN. CHEM.- I - I34 - I963.

234 - WITH T.K.
Simple and rapid screening for acute porphyria : "porphobilistix" and Hoesch test.
S. AFR. MED. J.- I7 - 229 - I97I. Special.

235 - WITH T.K.
Hereditary hepatic porphyrias gene penetration, drug sensitivity and subdivision in the light of systematic family studies.
ACTA. MEC. SCAND.- I86 - II7 - I969.

236 - WOCHNER R.D., SPILBERG I., Iio A.
Hemopexin metabolism in sickle - cell disease, porphyrias and control subjects effect of heme injection.
N. ENGL. J. MED.- 290 - I5 - 822 - I974.

237 - WOODY N.C.
Porphyrinuria : un unusual case.
PEDIATRICS 4 - 47 - I949.

238 - WRANNE L.
Free erythrocite copro and protoporphyrin.
A methodological and clinical study.
ACTA. PAEDIAT. SCAND.- 49 - Suppl.I24 - I960.

239 - ZIMMERMAN T.S., Mc MILLIN J.M., WATSON C.J.
Onset of manifestations of hepatic porphyria in relation to the influence of female sex hormones.
ARCH. INTERN. MED.- II8 - 229 - I966.

240 - BIEMPICALL., KOSOWER N.,
Hepatic porphyrias - cytochemical and ultra structural studies of liver in ATP and PCT.
ARCH. PATHOL. - 5 - 98 - 336 - I974.

24I - DOSS M., MEINHOF W., LOOK D., HENNING H., NAWROCKI P., DOLLE W.
Porphyrins in liver and urine in acute intermittent porphyria and chronic hepatic porphyrias.
S. AFR. MED. J.- I7 - 50 - I97I. Special.

242 - SEIDE M.J.
Porphyria - report of 9 cases diagnosed in the greater hartford area including a family with 3 affected members.
N. ENGL. J. MED.- 258 - 630 - I958.

243 - KOEHL C.,ABECASSIS J., WERTENSCHLAG J.
Dosage de l'UPG-I synthétase dans la PAI.
NOUV. PRESSE MED. 4 - 38 - 2735 - I975.

244 - MELBY T.C., STREET J.P., WATSON C.J.
Chlorpromazine in the treatment of porphyria.
J.A.M.A. -I62 - I74 - I956.

245 - STEIN J.A.
AAL synthetase, synergistic effect of chelated iron on induction.
J. BIOL. CHEM.- 245 - 22I3 - I970.

246 - BONKOWSKY H.L., BLOOMER J.R., EBERT P.S., MAHONEY M.J.
Heme synthetase deficiency in human protoporphyria.
Demonstration of the defect in liver and cultured
skin fibroblasts.
J. CLIN. INVEST. 56 - II39 - I975.

247 - PERROT H.
La porphyrie cutanée dite tardive
Thèse Médecine LYON I968 n° II5.

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47